



# Mirtazapine toevoegen aan een behandeling met SSRI's of SNRI's bij therapieresistente depressieve patiënten?

### Referentie

Kessler DS, MacNeill SJ, Tallon D, et al. Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: phase III randomised placebo controlled trial (MIR). *BMJ* 2018;363:k4218. DOI: 10.1136/bmj.k4218. Erratum in: *BMJ* 2018;363:k4691.

### Duiding

Kirsten Catthoor, psychiater-psychotherapeut ZNA PZ Stuijvenberg

Verschillende studies hebben aangetoond dat 30 tot 60 procent van de patiënten met een majeure depressie niet of onvoldoende reageert op een eerstelijnsbehandeling met een antidepressivum (1-4). Verschillende richtlijnen raden dan ook aan om de behandeling aan te passen wanneer er na 4-6 weken onvoldoende respons is op een antidepressivum (5-7). In Minerva hadden we het reeds over de toevoeging van atypische antipsychotica aan de behandeling met een antidepressivum (8-11). Het toevoegen van aripiprazol aan een bestaande behandeling bij patiënten (ouder dan 60 jaar) met een therapieresistente depressie deed de kans op remissie op korte termijn toenemen ten koste van een toename van extrapyramidale ongewenste effecten zoals acathisie en parkinsonisme (10,11). Het effect van de toevoeging van een tweede antidepressivum bij patiënten met therapieresistente depressie is nog onduidelijk door het kleine aantal studies met vaak methodologische tekortkomingen (12-14).

Mirtazapine wordt beschouwd als een atypisch antidepressivum met een antagonistische werking ter hoogte van de presynaptische  $\alpha_2$ -adrenoreceptoren en de postsynaptische serotonine- en H1-histaminereceptoren (15). Daardoor zou mirtazapine mogelijk een synergistische werking kunnen hebben wanneer het toegevoegd wordt aan een bestaande behandeling met een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) of serotonine-en noradrenaline-heropnameremmer (SNRI). Verschillende klinische studies leverden tegenstrijdige resultaten op (16-19). De meest recente studie bij patiënten met een matige tot ernstige depressie kon de superioriteit van venlafaxine (SNRI) in combinatie met mirtazapine versus escitalopram (SSRI) in monotherapie niet aantonen. Bovendien vertoonde de combinatie SNRI-mirtazapine een groter risico van ongewenste effecten (19).

De MIR-studie, een recente multicenter- (106 huisartsenpraktijken in het Verenigd Koninkrijk), **pragmatische**, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie includeerde 480 patiënten, 70% vrouwen, met een gemiddelde leeftijd van 50 (SD 13) jaar (20). Ze vertoonden een therapieresistent depressief beeld (**Beck Depression Inventory-II (BDI-II)  $\geq 14/63$** ) na minstens 6 weken behandeling met een klassieke SSRI of SNRI. Men randomiseerde de deelnemers in een interventiegroep van 241 patiënten die mirtazapine (15 mg per dag gedurende de eerste 2 weken gevolgd door 30 mg per dag voor de volgende 50 weken) aan de bestaande behandeling toegevoegd kreeg en in een controlegroep van 239 patiënten die placebo kreeg. De ernst van de depressie werd opgevolgd met de BDI-II na 12, 24 en 52 weken follow-up. De randomisatie gebeurde computergestuurd en de geheimhouding van de toewijzing (**concealment of allocation**) was verzekerd. Zowel patiënten, behandelaars als effectbeoordelaars waren geblindeerd tot 12 weken behandeling. Na deze periode kozen 83 patiënten in de mirtazapine- en 103 patiënten in de placebogroep om de blinding te doorbreken.

Na 12 weken (primaire uitkomstmaat) zag men geen statistisch significante verbetering van de BDI-II-score in de mirtazapine- versus de placebogroep. Ook na correctie voor kleine verschillen in basiskarakteristieken (zoals meer patiënten met BDI-II  $\geq 35$  in de interventiegroep) zag men geen statistisch significant verschil. Tijdens de eerste 12 weken was er een studie-uitval van 10% waarmee men op voorhand rekening had gehouden tijdens de berekening van de steekproefgrootte. Met een power van 91% wou men een klinisch relevant verschil van 3 of 4 punten op de BDI-II-schaal tussen beide groepen aantonen. Belangrijk om te vermelden is dat in de interventiegroep meer patiënten stopten met de studiemedicatie wegens niet-ernstige ongewenste effecten (anticholinergische effecten zoals droge mond, visusstoornissen en urinewegproblemen; duizeligheid, hoofdpijn, nachtmerries; toegenomen appetijt en gewichtstoename; angst). Ook na 24 en 52 weken waren er geen statistisch significante verschillen in BDI-II-score tussen beide groepen. Een sensitiviteitsanalyse die rekening hield met patiënten die de blinding doorbraken, gaf geen andere resultaten.

## Besluit

Uit deze multicenter-, pragmatische, placebogecontroleerde gerandomiseerde studie kunnen we besluiten dat het toevoegen van mirtazapine aan een reeds bestaande behandeling met een SSRI of een SNRI bij patiënten met een therapieresistente depressie in de huisartspraktijk geen klinische meerwaarde heeft. Veel patiënten stopten bovendien de inname van mirtazapine wegens ongewenste effecten.

## Voor de praktijk

Voor de medicamenteuze behandeling van een matige tot ernstige majeure depressie in de eerste lijn wordt gestart met een antidepressivum in monotherapie, gecombineerd met een niet-medicamenteuze begeleiding zoals dagstructurering, activiteitenplanning en motivatie om meer te bewegen. Bij een ernstige majeure depressie is daarbij ook een meer intensieve psychologische behandeling aanbevolen (6,7). Het is belangrijk om bij patiënten die na 4 tot 6 weken onvoldoende verbeteren onderhoudende factoren zoals comorbiditeit en ongunstige sociale omstandigheden na te gaan, alsook te onderzoeken hoe gemotiveerd en therapietrouw de patiënt is en of meer ondersteuning gewenst is (7). Indien aanhoudende depressieve klachten blijven bestaan ondanks medicamenteuze behandeling, is cognitieve gedragstherapie (CGT) een waardevolle volgende stap (6), zoals we ook eerder in een duiding van Minerva aantoonde (21,22). Bij onvoldoende verbetering met een SSRI na 4 tot 6 weken kan men ook overschakelen naar een ander SSRI of een TCA (7). Er zijn momenteel geen argumenten om een atypisch antipsychoticum, noch om mirtazapine aan een therapieresistente behandeling met SSRI's of SNRI's toe te voegen.

## Referenties

1. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al; STAR\*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.1.28
2. Allard P, Gram L, Timdahl K, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:1123-30. DOI: 10.1002/gps.1190
3. Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:361-70. DOI: 10.1097/01.JGP.0000194645.70869.3b
4. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:900-9. DOI: 10.1176/ajp.2007.164.6.900
5. National Collaborating Centre for Mental Health; National Institute for Health and Clinical Excellence. The NICE Guideline on the Treatment and Management of Depression in Adults Updated Edition. [CG90] London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2010. Update information: 2019.
6. Declercq T, Habraken H, Van den Aemele H, et al. Depressie bij volwassenen. *Domus Medica* 2017.
7. NHG-Standaard Depressie. M44 (Derde (partiële) herziening 2019).
8. Wyckaert S. Aan antidepressiva een atypisch antipsychoticum toevoegen bij majeure depressie? *Minerva* 2010;9(9):104-5.
9. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-91. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09030312
10. De Winter FL, Van Buggenhout R. Aripiprazol toevoegen aan therapieresistente majeure depressie bij volwassenen ouder dan 60 jaar? *Minerva* 2016;15(6):147-50.
11. Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:2404-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00308-6. Erratum in: *Lancet* 2015;386:2394.
12. De Meyere M. Citalopramresistente majeure depressie: een antidepressivum toevoegen of overschakelen? *Minerva* 2007;6(1):9-12.
13. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1243-52. DOI: 10.1056/NEJMoa052964
14. Lopes Rocha F, Fuzikawa C, Riera R, et al. Antidepressant combination for major depression in incomplete responders - a systematic review. *J Affect Disord* 2013;144:1-6. DOI: 10.1016/j.jad.2012.04.048
15. Mirtazapine. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI december 2019.
16. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51:183-8. DOI: 10.1016/S0006-3223(01)01262-8

17. Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:457-65. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.01.015
18. Blier P, Ward HE, Tremblay P, et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010;167:281-8. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09020186
19. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2011;168:689-701. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10111645
20. Kessler DS, MacNeill SJ, Tallon D, et al. Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: phase III randomised placebo controlled trial (MIR). *BMJ* 2018;363:k4218. DOI: 10.1136/bmj.k4218. Erratum in: *BMJ* 2018;363:k4691.
21. Crismer A. Depressie resistent aan antidepressiva: cognitieve gedragstherapie toevoegen? *Minerva* 2013;12(7):86-7.
22. Wiles N, Thomas L, Abel A, et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaT randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:375-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61552-9