



# Pramipexol als aanvulling bij een lopende behandeling met antidepressiva voor therapieresistente depressie?

### Referentie

Browning M, Cowen PJ, Galal U; PAX-D study group. Pramipexole augmentation for the acute phase of treatment-resistant, unipolar depression: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial in the UK. *Lancet Psychiatry* 2025;12:579-89.DOI: 10.1016/S2215-0366(25)00194-4

### Duiding

Kirsten Catthoor, psychiater psychozorg  
ZNA PZ Stuivenberg, voorzitter Vlaamse  
Vereniging voor Psychiatrie  
Geen belangenvermenging met het onderwerp

## Klinische vraag

Leidt augmentatie met pramipexol, vergeleken met placebo, als aanvulling op een lopende behandeling met antidepressiva, na 12 en 48 weken tot een betere klinische respons en aanvaardbare tolerantie bij volwassenen met therapieresistente depressie die onvoldoende reageren op antidepressiva?

## Achtergrond

Volgens de nationale gezondheidsenquête van 2023-2024 lijdt 12,7% van de Belgische bevolking ouder dan 15 jaar aan een depressieve stoornis (1). De eerstekeusbehandeling bestaat uit psychotherapie, die bij ernstige depressieve klachten gecombineerd kan worden met een medicamenteuze aanpak (2). Voor de behandeling van depressieve patiënten die niet reageren op één of meerdere lege artis voorgeschreven antidepressiva, bevelen de huidige richtlijnen augmentatiestrategieën aan, bestaande uit het toevoegen van farmacologische middelen aan een lopende medicamenteuze behandeling met antidepressiva (3). De meest aanbevolen augmentatiemiddelen zijn lithium, atypische antipsychotica en andere antidepressiva zoals mirtazapine of trazodon. Een in Minerva geduide systematische review en meta-analyse van degelijke methodologische kwaliteit toonde aan dat een combinatietherapie van twee verschillende antidepressiva superieur is, zowel voor de behandeling van een eerste episode van majeure depressie als voor een therapieresistente depressie (4). Minerva gaf ook duiding bij een andere meta-analyse die aantoonde dat het toevoegen van een atypisch antipsychoticum aan een antidepressivum tot significant meer respons en remissie leidde bij personen met een therapieresistente majeure depressie (5). Deze meta-analyse had echter belangrijke beperkingen, zoals risico van publicatiebias en sterke heterogeniteit in studiepoulaties, interventies en doseringen. Er werd ook een toename van ongewenste effecten vastgesteld. Verder onderzoek was dus aanbevolen (5). Een recente studie onderzocht het effect van pramipexol als aanvullende behandeling bij therapieresistente depressie (6). Pramipexol, een dopamine D2/3-agonist, is goedgekeurd voor de behandeling van de ziekte van Parkinson en het rustelozebenensyndroom (7). Pramipexol grijpt in op het dopaminesysteem in de hersenen en zou daarom in tegenstelling tot reguliere antidepressiva het beloningssysteem kunnen activeren en anhedonie als invaliderend symptoom kunnen verbeteren (8). De inname van pramipexol kan echter ook gepaard gaan met goed gedocumenteerde ongewenste effecten die de tolerantie kunnen beperken (7).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- rekrutering via doorverwijzing uit de eerste- en tweedelijnszorg in het Verenigd Koninkrijk, via doorzoeking van elektronische dossiers in de eerstelijnszorg, via advertenties (online en posters), via opvolging binnen de lokale tweedelijnszorg

- inclusiecriteria: leeftijd  $\geq 18$  jaar; therapieresistente majeure depressie (volgens **DSM-5** en bevestigd door **Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) 7.0.2**), met een score  $>10$  op de **Quick Inventory of Depressive Symptoms, self-report version (QIDS-SR)** (dus matig tot zeer ernstig) en dat ondanks het gebruik van een antidepressivum; alsook bereid om de medicamenteuze behandeling verder te zetten
- exclusiecriteria: huidige of vroegere diagnose van psychose, bipolaire stoornis, klinisch significante impulscontrolestoornissen, gebruik van antipsychotica, zwangerschap
- uiteindelijke inclusie van 150 personen met een gemiddelde leeftijd van 44,9 jaar (SD 14), 56% vrouwen, met een mediane duur van de huidige depressieve episode van 8,5 jaar (IQR 4 tot 16) waarvoor reeds gemiddeld 3,5 (range 1,8 tot 2,12) verschillende geneesmiddelen zonder succes werden gebruikt; de deelnemers waren gemiddeld 21,3 jaar oud tijdens de eerste depressieve episode en 68% had een familiale voorgeschiedenis van stemmingsstoornissen; de gemiddelde QIDS-SR-score bij aanvang bedroeg 16,3.

### Onderzoeksopzet

Dubbelblinde placebogecontroleerde gerandomiseerde studie met twee groepen:

- interventiegroep (n=75): kreeg pramipexol aan een dosis van 0,25 mg voor het slapengaan, om de drie dagen verhoogd tot een streefdosis van 2,5 mg na 4 weken of tot een maximaal getolereerde dosis bij optreden van ongewenste effecten
- controlegroep (n=75): kreeg placebo volgens eenzelfde schema
- de behandeling werd 48 weken volgehouden.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering na 12 weken in ernst van depressieve symptomen, die wekelijks door de deelnemers digitaal gerapporteerd werden met **QIDS-SR16**
- secundaire uitkomstmaten:
  - percentage behandelrespons (gedefinieerd als  $\geq 50\%$  afname van QIDS-SR16) en remissie (gedefinieerd als QIDS-SR16  $\leq 5$ ) na 12 weken
  - verandering in ernst van depressieve symptomen na 12 weken, door de clinicus gerapporteerd met **QIDS-C Quick Inventory of Depressive Symptoms, clinician reported version**
  - verandering in anhedonie na 12 weken, gemeten met de **Snaith Hamilton Pleasure Scale**
  - verandering angstklachten na 12 weken, gemeten met de **General Anxiety Disorder-7 scale (GAD-7)**
  - aantal resterende deelnemers in de studie na 48 weken
  - verandering van QIDS-SR16 na 48 weken
  - verandering in functioneren op het werk en in het sociale leven na 48 weken, gemeten met de **Work and Social Adjustment Scale (WSAS)**
  - (ernstige) ongewenste effecten
- intention-to-treatanalyse
- effectgrootte uitgedrukt in gemiddeld verschil (MD) voor continue variabelen en in relatief risico (RR) voor dichotome variabelen
- berekening van gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) voor continue variabelen (**Cohen's d**) en voor dichotome variabelen (**Cohen's h**).

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: significant grotere afname in zelfgerapporteerde depressieve symptomen na 12 weken in de interventiegroep versus de controlegroep (zie tabel)
- secundaire uitkomstmaten:
  - significant betere resultaten voor de interventiegroep vergeleken met de controlegroep na 12 weken op vlak van behandelrespons en remissie van zelfgerapporteerde depressieve symptomen, depressieve symptomen gerapporteerd door de clinicus,

anhedonie en angstklachten (*zie tabel*) en na 48 weken op vlak van zelfgerapporteerde depressieve symptomen en functioneren op het werk en sociaal leven (*zie tabel*)

- 74 ongewenste effecten in de interventiegroep versus 73 in de controlegroep, waarvan 4 ernstige in de interventiegroep en 2 in de placebogroep, niet gerelateerd aan de studiemedicatie; de meeste gerapporteerde ongewenste effecten in de interventiegroep waren: misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid en verstoorde slaap; studie-uitval door het niet verdragen van de medicatie was significant groter in de interventiegroep (20%) versus de controlegroep (5%).

**Tabel.** Effect van pramipexol versus placebo voor primaire en secundaire uitkomsten na 12 of 48 weken.

	Pramipexol (n=75)	Placebo (n=75)	Effectgrootte (95% BI)	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (95%BI)	p-waarde
<b>Primaire uitkomstmaat na 12 weken</b>					
Verandering in QIDS-SR16	-6,4 (SD 4,9)	-2,4 (SD 4,0)	MD -3,91 (-5,37 tot -2,45)	Cohen's d -0,87 (-1,20 tot 0,55)	<0,0001
<b>Secundaire uitkomstmaten na 12 weken</b>					
Percentage behandelrespons	30/68 (44%)	11/67 (16%)	RR 2,72 (1,49 tot 4,95)	Cohen's h 0,62 (0,28 tot 0,96)	0,0011
Percentage remissie	19/68 (28%)	5/67 (8%)	RR 3,94 (1,61 tot 9,64)	Cohen's h 0,56 (0,22 tot 0,90)	0,0026
Verandering in QIDS-C	-6,1 (SD 4,5)	-3,0 (SD 4,9)	MD -3,26 (-4,67 tot -1,86)	Cohen's d -0,70 (-1,00 tot -0,40)	<0,0001
Verandering in anhedonie	-3,8 (SD 4,0)	-1,5 (SD 3,6)	MD -2,20 (-3,41 tot -1,00)	Cohen's d -0,58 (-0,89 tot -0,26)	0,0003
Verandering in angstklachten	-4,1 (SD 5,5)	-1,5 (SD 4,7)	MD -2,51 (-3,97 tot -1,06)	Cohen's d -0,49 (-0,78 tot -0,21)	0,0007
<b>Secundaire uitkomstmaten na 48 weken</b>					
Aantal resterende deelnemers in de studie	40	39			
Verandering in QIDS-SR16	-6,1 (SD 6,0)	-4,0 (SD 5,1)	MD -2,02 (-3,73 tot -0,31)	Cohen's d -0,36 (-0,67 tot -0,06)	0,021
Verandering in functioneren	-6,8 (SD 11,4)	-3,3 (SD 6,9)	MD -3,23 (-6,18 tot -0,27)	Cohen's d -0,34 (-0,66 tot -0,03)	0,03

### Besluit van de auteurs

In deze studie bij deelnemers met therapieresistente depressie leidde augmentatie van een bestaande antidepressieve behandeling met pramipexol aan een streefdosis van 2,5 mg tot een vermindering van de symptomen ten opzichte van placebo na 12 weken, maar dit ging gepaard met enkele ongewenste effecten. Deze resultaten suggereren dat pramipexol een klinisch effectieve optie is om symptomen te verminderen bij patiënten met therapieresistente depressie. Toekomstige studies die pramipexol rechtstreeks vergelijken met bestaande behandelingen voor deze aandoening zijn nodig.

### Financiering van de studie

National Institute of Health and Care Research, Efficacy and Mechanism Evaluation Programme.

### Belangenconflicten van de auteurs

17 van 35 auteurs van deze studie rapporteerden mogelijke belangenconflicten door het ontvangen van honoraria van zowel overheidsinstanties als farmaceutische firma's, en lidmaatschap van wetenschappelijke organisaties.

## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie

Deze dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie heeft een robuust onderzoeksdesign met centrale randomisatie en allocation concealment. Voor de a-prioristekproefberekening gingen ze uit van een klinisch relevant verschil van 3 punten op de QIDS-SR16, en dit naar analogie met een klinisch relevante verandering op de Hamilton depressieschaal (9). De vooropgestelde steekproefgrootte van 136 deelnemers (68 per groep) werd behaald en de studie-uitval na 12 weken was lager dan verwacht. De belangrijkste methodologische beperking van deze studie is de functionele unblinding aangezien 77% van de personen geïncludeerd in de placebogroep en 71% in de behandelgroep hun behandeling correct gokten. Daardoor bestaat er een groot risico van **verwachtingsbias**. Dat maakt de keuze van de auteurs voor de QIDS-SR16-vragenlijst met zelfrapportage van depressieve symptomen als primaire uitkomstmaat problematisch. Men gebruikte aanvullend wel een door de clinicus gerapporteerde vragenlijst (QIDS-C) als secundaire uitkomstmaat.

### Beoordeling van de resultaten

De verbetering van zelfgerapporteerde depressieve klachten, zowel als primaire als secundaire uitkomstmaat, was statistisch significant groter met pramipexol dan met placebo. Voor de primaire uitkomstmaat was de effectgrootte groot (Cohen's  $d=0,87$ ). Dit vertaalde zich ook in een winst op vlak van respons en remissie met een klinisch relevante NNT van 4 voor respons en van 5 voor remissie. Men zag ook consistente winst op vlak van de meer objectieve door de clinicus gerapporteerde depressieve symptomen, wat de robustheid van de resultaten versterkt. De statistisch significante verbetering op vlak van anhedonie sluit aan bij de dopamine-hypothese (7). Ondanks het feit dat slechts de helft van de geïncludeerde patiënten het ijkpunt van 48 weken bereikte, en er mogelijk te weinig power was om verschillen te detecteren, kon men toch nog statistisch significante verschillen voor zelfgerapporteerde depressieve symptomen en functioneren vaststellen in het voordeel van de pramipexolgroep. De gemeten functionele winst was wel minder uitgesproken dan de winst op symptoomniveau. In de periode voorbij 12 weken waren ook wijzigingen in de behandeling met antidepressiva toegelaten, waardoor de effecten op 48 weken waarschijnlijk niet volledig toe te schrijven zijn aan de effecten van pramipexol alleen. Er waren echter meer wijzigingen in de controlegroep dan in de interventiegroep (gemiddeld 1,77 versus 0,57 wijzigingen per deelnemer). De studie vond plaats in centra waar psychotherapie deel uitmaakt van de gebruikelijke behandeling van therapieresistente depressie, maar de auteurs rapporteren niet of deelnemers tijdens de studie psychotherapie ontvingen, noch of er verschillen waren tussen de groepen. In de behandeling van depressie is de combinatie van psychotherapie en medicatie nochtans belangrijk. Hierdoor kan niet worden nagegaan in welke mate de waargenomen verbeteringen uitsluitend toe te schrijven zijn aan de onderzochte interventie dan wel mede beïnvloed zijn door gelijktijdige psychologische behandelingen. Het placebogecontroleerde design maakt dat er geen uitspraak kan gedaan worden over de plaats van pramipexol in de behandelhiërarchie van augmentatie. Het is onduidelijk in hoeverre de superioriteit van pramipexol tegenover placebo overeenkomt met een superioriteit tegenover andere augmentatiestrategieën, zoals atypische antipsychotica, lithium en esketamine (3). Men stelde een streefdosis van pramipexol voorop van 2,5 mg en uiteindelijk bereikte men op week 12 een gemiddelde dosis van 2,3 mg. Dat is een vrij hoge dosis in vergelijking met de dosis die gebruikt wordt voor andere aandoeningen (7). 20% van de geïncludeerde patiënten in de pramipexolgroep versus 5% in de placebogroep zette de behandeling stop wegens ongewenst effecten van de medicatie, wat overeenkomt met een NNH van ongeveer 7. Ongewenst effecten waren gerelateerd aan de medicatie met vooral misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid en verstoorde slaap. Deze studie werd uitgevoerd bij volwassenen met therapieresistente unipolaire depressie, waarbij twee of meerdere antidepressiva onvoldoende verbetering van de klachten gaven. Het gaat dus om een specifieke populatie en de resultaten zijn niet extrapoleerbaar naar alle personen met depressieve symptomen. De depressieve episode was mediaan 8,5 jaar aanwezig. Men excludeerde ook personen met psychose, bipolaire stoornis en impulscontrolestoornis.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Zowel de Belgische als Nederlandse eerstelijnsrichtlijn van depressie raden in eerste instantie psycho-educatie en niet-medicamenteuze interventies aan (dagstructurering, activiteitenplanning en psychotherapie) terwijl routinematig voorschrijven van antidepressiva afgeraden wordt (2,10). Indien toch een medicamenteuze behandeling wordt opgestart voor depressie, beperken de richtlijnen voor de eerstelijnspraktijk zich tot het opstarten en opvolgen van een SSRI of TCA (2,10). Augmentatiestrategieën worden niet vermeld en lijken dus geen standaardbehandeling voor de eerstelijns te zijn. De richtlijndatabase voor medisch specialisten in Nederland beveelt bij ernstige depressie die niet voldoende reageert op een antidepressivum, een augmentatie aan met lithium of een atypisch antidepressivum (3).

## **Besluit van Minerva**

Deze dubbelblinde placebogecontroleerde gerandomiseerde studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat het toevoegen van pramipexol in voldoende hoge dosis, aan een bestaande behandeling met één of meerdere antidepressiva, bij personen met therapieresistente depressie, kan leiden tot een verbetering van de depressieve symptomen op 12 weken. De resultaten op lange termijn (48 weken) zijn veelbelovend, maar door de aanzienlijke studie-uitval en mogelijke interferentie met andere behandelingen, is meer onderzoek nodig om hier een uitspraak over te doen. De resultaten kunnen alleen worden geëxtrapoleerd naar personen met therapieresistente depressie, zonder psychose, bipolaire stoornis, of impulscontrolestoornis. Omdat er geen vergelijking gebeurde met andere mogelijke geneesmiddelen als augmentatiestrategie, is het momenteel nog onduidelijk welke plaats pramipexol in het behandelalgoritme van therapieresistente depressie inneemt. Ook het feit dat veel patiënten het gebruik van pramipexol staakten wegens ongewenste effecten vraagt om een intensieve monitoring van de behandeling.

### **Referenties**

1. Gisle L, Hermans L, Duvieu C. Gezondheidsenquête 2023-2024: Geestelijk gezondheid. Sciensano; 2025. Rapportnummer: D/2025.14.440/102. Beschikbaar op: [www.gezondheidsenquête.be](http://www.gezondheidsenquête.be)
2. Declercq T, Habraken H, Van den Aemele J, et al. Depressie bij volwassenen: Beleid. Ebpracticienet, 2017. Beschikbaar op <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1219?searchTerm=depressie>
3. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). Algoritme(s) voor de behandeling van depressie. Richtlijndatabank. Publicatiedatum: 23/05/2024. Beoordeeld op geldigheid: 01/03/2024.
4. Diehl J. Moeten volwassenen met therapieresistente depressie twee antidepressiva voorgeschreven krijgen? *Minerva* 2023;22(5):104-7. Duiding van: Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, et al. Combining antidepressants vs antidepressant monotherapy for treatment of patients with acute depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:300-12. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.4313
5. Wyckaert S. Aan antidepressiva een atypisch antipsychoticum toevoegen bij majeure depressie? *Minerva* 2010;9(9):104-5. Duiding van 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
6. Browning M, Cowen PJ, Galal U; PAX-D study group. Pramipexole augmentation for the acute phase of treatment-resistant, unipolar depression: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial in the UK. *Lancet Psychiatry* 2025;12:579-89. DOI: 10.1016/S2215-0366(25)00194-4 Erratum in: *Lancet Psychiatry* 2025;12:e17. DOI: 10.1016/S2215-0366(25)00235-4
7. Pramipexol. Dopamine-agonisten. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium juni 2026.
8. Halahakoon DC, Browning M. Pramipexole for the treatment of depression: efficacy and mechanisms. *Curr Top Behav Neurosci* 2024;66:49-65. DOI: 10.1007/7854\_2023\_458
9. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, et al. The 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:573-83. DOI: 10.1016/s0006-3223(02)01866-8
10. Groeneweg BF, Kool M, Kurver MJ, et al. Depressie. NHG Standaard (M44). Gepubliceerd: 2019. Laatste aanpassing: mei 2026. Beschikbaar op: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/depressie>