

Tussen respons en resistentie: pseudo-resistentie bij de behandeling van een depressieve stoornis

G. Steegen, K.C.E.E.R. Catthoor, B.G.C. Sabbe, T. Dreesen, F. Vandendriessche, J. Detraux

- Achtergrond** Hoewel de werkzaamheid van antidepressiva duidelijk is aangetoond, blijkt 30-60% van de patiënten met een depressieve stoornis een gebrekkige respons te vertonen. Bij veel van deze patiënten gaat het echter om pseudo-resistentie door een suboptimale aanpak.
- Doel** Een overzicht geven van de oorzaken van pseudo-resistentie, alsook van de interventies om deze te remediëren bij patiënten met een depressieve stoornis.
- Methode** Literatuurstudie via PubMed, Embase, en Web of Science.
- Resultaten** De oorzaken van pseudo-resistentie kunnen divers zijn en kunnen zowel toegeschreven worden aan de clinicus (inadequaat voorschrijfgedrag, verkeerde of gebrekkige diagnosestelling) als de patiënt (ultrasnelle metabolisatie, gebrekkige therapietrouw en comorbiditeit). Adviezen en interventies om pseudo-resistentie te voorkomen dienen zich dan ook te richten zowel op de clinicus (kennis klinische richtlijnen, vereenvoudiging doseerschema's, correcte diagnosestelling en interventies om gebrekkige therapietrouw te verbeteren), als de patiënt (gepersonaliseerde vorm van psycho-educatie, sociale ondersteuning en care management).
- Conclusie** Pseudo-resistentie is een multifactorieel fenomeen dat complexe interventiestrategieën vereist. Daarbij zijn naast een adequate behandeling door de clinicus, tevens een gepersonaliseerde psycho-educatie, een goede ondersteuning en intensieve follow-up van en een open communicatie met de patiënt vereist.

Depressie is een frequent voorkomende, vaak recidiverende of chronische ernstige psychiatrische aandoening (Verduijn e.a. 2017). Hoewel de werkzaamheid van antidepressiva duidelijk is aangetoond in gerandomiseerde gecontroleerde studies (Cipriani e.a. 2018), zal naar schatting in de klinische praktijk ongeveer 30-60% van de patiënten met een depressieve stoornis niet reageren op een eerste behandeling met antidepressiva (Rush e.a. 2006; Hack e.a. 2019).

Depressies die onvoldoende reageren op een adequate behandeling met antidepressiva (in termen van dosering en duur) en/of psychotherapie worden therapieresistente depressies genoemd. In de klinische praktijk wordt men echter vaak geconfronteerd met het probleem van 'valse resistentie' of 'pseudo-resistentie' als gevolg van inadequaat voorschrijfgedrag, gebrekkige therapietrouw, farmacokinetische factoren, of onjuiste of onvolledige diagnosestelling (Berlim & Turecki 2007; Dold & Kasper 2017; Smith-Apeldoorn e.a. 2019). Zo stelden Kessler e.a. (2003) in een grootschalig onderzoek (n = 9090) vast dat slechts 21,7% van de mensen met een

depressieve stoornis een adequate behandeling kreeg (minstens 1 maand antidepressiva en 4 doktersbezoeken + minstens 8 sessies psychotherapie).

Wanneer antidepressiva correct worden voorgeschreven aan patiënten met een matige tot ernstige depressie, zal 40-60% van hen binnen 6-8 weken een significante verbetering van hun symptomen ervaren (i.t.t. 20-40% voor hen die geen behandeling voorgeschreven kregen) (IQWiG 2015). Volgens een overzichtsstudie zou echter tot 60% van de patiënten zonder respons ondergebracht moeten worden in de categorie van de 'pseudo-resistentie' (Berlim & Turecki 2007). Pseudo-resistentie vormt zodoende één van de belangrijkste redenen waarom de gunstige effecten die men van een medicamenteuze behandeling kan verwachten, niet worden behaald bij patiënten met een depressieve stoornis.

In deze overzichtsstudie gaan wij dieper in op de oorzaken van pseudo-resistentie, alsook op de interventies om deze te remediëren. Ten slotte doen we op basis hiervan een aantal aanbevelingen voor de klinische praktijk.

AUTEURS

Geertje Steegen, psychiater, psychosezorg, UVC Brugmann, Laken.

Kirsten Catthoor, psychiater psychosezorg, Psychiatrisch Ziekenhuis Stuivenberg, Ziekenhuis Netwerk Antwerpen (ZNA), Antwerpen, onderzoeker, Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), en wetenschappelijk secretaris Vlaamse Vereniging Psychiatrie.

Bernard Sabbe, psychiater, gewoon hoogleraar Psychiatrie en Medische psychologie, Universiteit Antwerpen, diensthoofd, Universitaire Ziekenhuisdienst Psychiatrie, PZ Duffel – UZA en coördinator CAPRI.

Tom Dreesen, psychiater, Mentona, Ambulant centrum voor psychiatrie en psychotherapie, Hoelbeek.

Frans Vandendriessche, psychiater, psychosezorg, PZ Duffel.

Johan Detraux, psycholoog, UPC Z.org KU Leuven, Kortenberg.

Correspondentieadres

Johan Detraux, UPC Z.org KU Leuven, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, België.
E-mail: johan.detraux@upckuleuven.be

Strijdige belangen: dit artikel werd geschreven door de Belgian Discussion Board on Psychiatric Treatment, met ondersteuning van Janssen-Cilag.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-7-2020.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(3):189-196

METHODE

De laatste auteur (JD) verrichtte een literatuuronderzoek naar Engelstalige overzichtsstudies (van 1950 tot juni 2020) via PubMed, Embase, en Web of Science. De literatuurstudie gebeurde aan de hand van diverse zoekstrings waarin combinaties en variaties werden gebruikt van de termen 'depression', 'drug resistance' en 'pseudo-resistance'.

Van de 4966 overzichtsartikelen die geïdentificeerd werden na het doorzoeken van de databases, selecteerden we er (na verwijdering van duplicaten en irrelevante artikelen) 124 op basis van hun inhoudelijke geschiktheid. Als aanvulling gebruikten we referenties uit de geselecteerde overzichtsstudies om bijkomende gegevens te verzamelen.

De inhoud van de geselecteerde studies werd vervolgens bediscussieerd door de andere auteurs van het artikel, die allen lid zijn van de *Belgian Discussion Board on Psychiatric Treatment*. Deze werkgroep is opgericht door Janssen en bediscussieert relevante topics betreffende psychiatrische behandeling.

OORZAKEN VAN PSEUDORESISTENTIE

Verkeerde of onvolledige diagnosestelling

Een verkeerde of onvolledige diagnosestelling, waardoor antidepressiva onjuist worden gebruikt, kan een oorzaak vormen voor 'pseudoresistentie'.

Hoewel het criterium van het al of niet hebben doormaakt van een (hypo)manie voor het stellen van de diagnose bipolaire versus unipolaire depressie helder lijkt, is dit in de klinische praktijk vaak niet zo duidelijk. Het ten

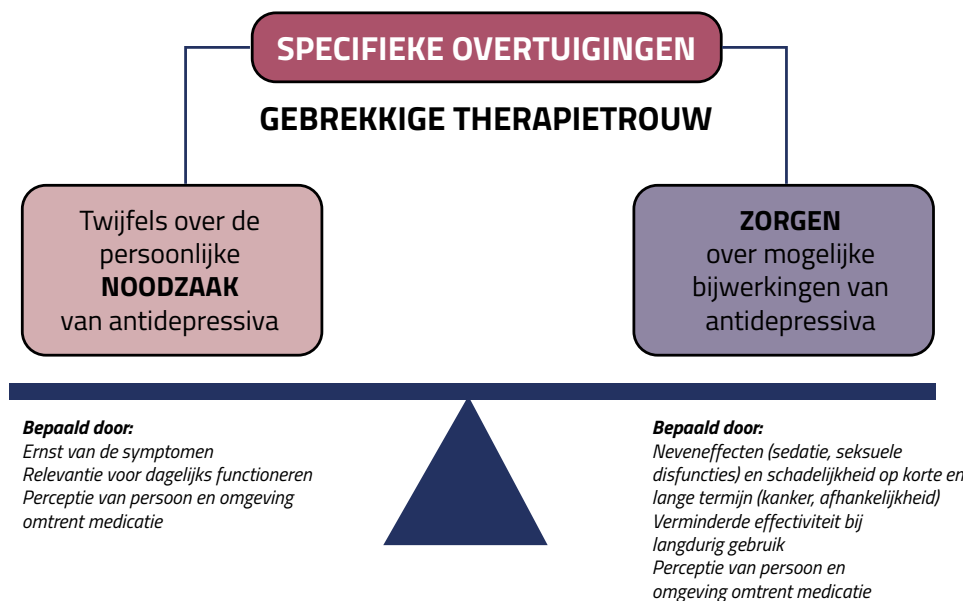
onrechte diagnosticeren van een bipolaire als unipolaire depressie heeft mogelijk verstrekkende nadelige gevolgen, aangezien antidepressiva in monotherapie weinig effectief zijn voor de behandeling van een bipolaire depressie (Berlim & Turecki 2007; Haddad e.a. 2015). Naast een bipolaire stoornis zijn er tal van andere aandoeningen/problemen die symptomen van een depressieve stoornis kunnen vertonen, maar hiervan diagnostisch onderscheiden moeten worden, waaronder ADHD en autismespectrumstoornissen, aanpassingsstoornis met depressieve stemming, persoonlijkheidsstoornissen (bijv. borderlinepersoonlijkheidsstoornis), en (gecomplieerde) rouw.

Verminderde concentratie en psychomotorische agitatie kunnen bij zowel ADHD als depressieve stoornissen vóórkomen. Bij een depressie komen deze symptomen echter alleen voor tijdens acute depressieve episoden, terwijl ze alomtegenwoordig zijn bij ADHD.

Waar een aanpassingsstoornis opklaart na 6 maanden, duurt een ernstige unipolaire depressie gewoonlijk langer. Een aanpassingsstoornis wordt ook uitgelokt door een specifieke levensverandering, terwijl het ontstaan van een depressie binnen een context van genetische, psychologische, en omgevingsfactoren gesitueerd moet worden.

Symptomen die vaak voorkomen bij zowel borderlinepersoonlijkheidsstoornis en unipolaire depressie zijn dysforie en terugkerende suïcidegedachten. Een borderlinepersoonlijkheidsstoornis wordt echter gekenmerkt door gemoedstoestanden die binnen één dag fluctueren, terwijl ernstige depressie wordt gekenmerkt door dysforie die bijna dagelijks het grootste deel van de dag, gedurende minstens twee weken aanwezig is.

Figuur 1. Het raamwerk van noodzaak en zorgen als verklaring voor de gebrekkige therapietrouw van antidepressiva bij personen met een depressieve stoornis (Aikens e.a. 2005; Horne e.a. 2013)



Bij gecompliceerde rouw zullen gedachten en emoties rond de overledene blijven cirkelen, terwijl deze bij een depressie meer gegeneraliseerd zijn en minder geassocieerd met het verlies zelf.

Verder kan de depressieve stoornis secundair blijken te zijn aan een somatische aandoening (bijv. endocriene stoornissen), waardoor deze, ondanks een behandeling met antidepressiva, chronisch kan worden. In geval van hypothyreoïdie, bijvoorbeeld, zal alleen een behandeling van de lichamelijke aandoening zelf de depressieve symptomen kunnen verbeteren. Grondige analyse van de (medische) ziektevoorgeschiedenis en somatisch diagnostisch onderzoek van de patiënt kunnen ervoor zorgen dat de depressieve stoornis op een adequate wijze wordt behandeld.

Ten slotte dient men tevens aandacht te hebben voor psychiatrische comorbiditeit (bijv. angststoornissen of middelenmisbruik), aangezien de aanwezigheid hiervan een onvoldoende medicamenteuze respons in de hand kan werken (Berlim & Turecki 2007; Haddad e.a. 2015; Dold & Kasper 2017).

Inadequate voorschrijving van het antidepressivum

Er bestaat aanzienlijke evidentie dat bij veel patiënten 'pseudoresistentie' het gevolg is van een inadequate toediening van het antidepressivum (een onvoldoende hoge dosis of het gedurende onvoldoende lange tijd voorschrijven van het middel) door de clinicus (Haddad e.a. 2015). Volgens een overzichtsstudie zou minder dan 50% van de patiënten met een depressieve stoornis een adequate behandeling (in termen van dosering of duur) krijgen (Berlim & Turecki 2007).

Snelheid van geneesmiddelmetabolisme

Farmacokinetiek kan een rol spelen bij het therapeutisch succes van een antidepressivum. Cytochroom P450-enzymen (in het bijzonder CYP2_{D6} en CYP2_{C19}) spelen een sleutelrol in de metabolisatie van antidepressiva. Een verhoogde enzymactiviteit kan leiden tot een versnelde afbraak van geneesmiddelen. Men spreekt dan van een (ultra)snelle metabolisatie, die voorkomt bij ongeveer 1% van de blanke bevolking. Verhoging van de dosis van het antidepressivum is dan noodzakelijk om onderdosering te vermijden.

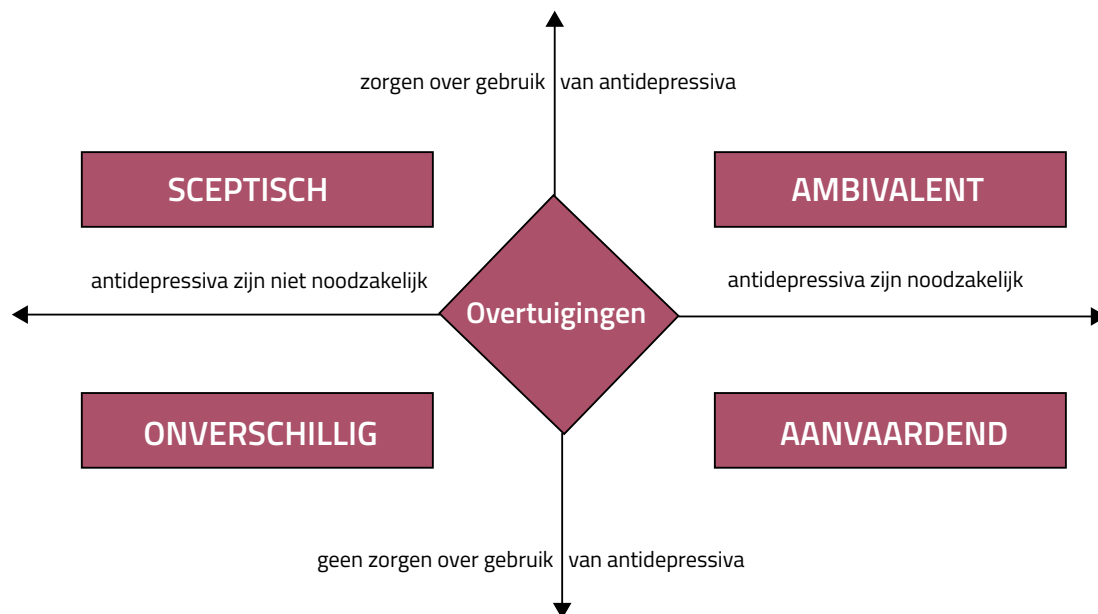
In deze context is de interactie tussen roken en antidepressiva die gemetaboliseerd worden door het CYP1_{A2} (fluvoxamine, imipramine en duloxetine) klinisch relevant. Aangezien rookgedrag dit cytochroom induceert, kan dit leiden tot een versnelde eliminatie van deze antidepressiva. Ook hier kan een verhoging van de dosis dus noodzakelijk zijn (Dold & Kasper 2017; Oliveira e.a. 2017).

Omgekeerd induceert een verlaagde enzymactiviteit een remming van de metabolisatie (trage metabolisatie), wat leidt tot een langere halfwaardetijd en bij chronische toediening tot verhoogde plasmaconcentraties. Om overdosering te voorkomen zal men in dit geval de dosis van het middel moeten verlagen. Dit fenomeen wordt vastgesteld bij ongeveer 5% van de populatie (D'Empaire e.a. 2011; Dold & Kasper 2017).

Gebrekkige therapietrouw

Een recente meta-analyse (n = 42.255) toonde aan dat de helft van de patiënten met een depressieve stoornis een gebrekkige therapietrouw vertoont (Semahegn e.a. 2020). In België stopt 1 op 4 patiënten het gebruik van antidepressiva binnen een maand. Een kleine helft stopt

Figuur 2. Diverse groepen van attitudes van patiënten en hun overtuigingen over het gebruik van antidepressiva (Aikens e.a. 2005)



binnen een half jaar (Werkgroep Metaforum Leuven 2020).

Het niet-naleven van medicatievoorschriften door patiënten met een depressieve stoornis heeft ernstige klinische gevolgen (verhoogd risico op terugval/recidief, ziekenhuisopnames en een verminderde respons en remissie) en economische gevolgen (hogere kosten voor de gezondheidszorg)(Ho e.a. 2016). Een optimaal beheer van de therapietrouw bij patiënten met een depressieve stoornis is daarom reeds vanaf de initiatiefase van de behandeling essentieel (Dold & Kasper 2017).

We dienen echter een onderscheid te maken tussen niet-intentionele en intentionele therapieontrouw. Bij niet-intentionele therapieontrouw is er sprake van barrières waardoor patiënten ongewild antidepressiva niet conform de richtlijnen innemen. Hierbij kan men denken aan vergeetachtigheid, een beperkt vermogen om de behandeling te begrijpen (cognitieve deficits of geheugenproblemen), of onvoldoende of onduidelijke voorlichting (over de aandoening of (neven)effecten van de behandeling) door de behandelaar. Bij intentionele therapieontrouw nemen patiënten doelbewust de geneesmiddelen niet conform het voorschrift in (Horne e.a. 2013).

Intentionele therapieontrouw wordt in belangrijke mate bepaald door de balans die de patiënt voortdurend opmaakt tussen de persoonlijke noodzaak om antidepressiva in te nemen en zijn/haar zorgen over de inname ervan (mogelijke bijwerkingen ervan op korte en lange termijn, afhankelijkheid van medicatie en kosten) (figuur 1).

Als we kijken naar de specifieke overtuigingen over de persoonlijke noodzaak en schadelijkheid van antidepressiva kunnen we diverse groepen patiënten onderscheiden (figuur 2). Deze groepen verschillen van

elkaar in de mate van medicamenteuze therapietrouw: aanvaardend > ambivalent > onverschillig > sceptisch. Belangrijk is dat deze diverse patiëntengroepen een verschillende benadering vergen om hun therapietrouw te verhogen.

Zo worden patiënten die onverschillig staan tegenover een behandeling wellicht het meest beïnvloed door pragmatische factoren, zoals de kosten van de behandeling, en sociale factoren, zoals de relatie tussen de patiënt en zorgverlener, stigma en sociale ondersteuning. Zij kunnen ook voordeel hebben van psycho-educatie over de effectiviteit van antidepressiva, het verband tussen een te vroege stopzetting van antidepressiva en terugval, en de noodzaak van een onderhoudsbehandeling. Patiënten die ambivalent staan tegenover een aanpak met antidepressiva zullen wellicht meer gebaat zijn bij een benadering die sterk gericht is op het beperken van bijwerkingen. Psycho-educatie dient bij hen meer gericht te zijn op het benadrukken van het voorbijgaande en reversibele karakter van de meeste bijwerkingen en moet verder ingaan op geuite zorgen over het gebruik van antidepressiva.

Sceptische patiënten zullen wellicht niet gemotiveerd zijn om antidepressiva in te nemen tot het moment dat hun perceptie van de noodzaak ervan vergroot, hun zorgen verminderen of hun symptomen verergeren (Aikens e.a. 2005; Horne e.a. 2013; Hung 2014; Srimongkon e.a. 2018).

Naast het optreden van bijwerkingen kan ook het zich beter voelen een reden zijn om het antidepressivum stop te zetten. Ontevredenheid, frustraties of wanhoop over een gebrekkige respons of het niet behalen van de verwachte of gehoopte resultaten zijn eveneens vaak voorkomende redenen om de inname van antidepressiva stop te zetten (Mago e.a. 2018).

Hoewel de meerderheid van de patiënten een multidimensionale verklaring van hun ziekte geeft, zullen degenen die geloven dat depressie vooral een biologische component heeft, gemakkelijker therapietrouw zijn dan patiënten die geloven dat depressie vooral stressgerelateerd is en beter enkel behandeld wordt met psychotherapie (Aikens e.a. 2005; Hung 2014).

Vrienden of familieleden die positieve ervaringen hebben opgedaan tijdens hun behandeling voor een depressie of de inname van medicatie als zinvol beschouwen, zullen een positieve impact hebben op de medicamenteuze therapietrouw van de patiënt. Daarentegen kan het stigma dat gepaard gaat met de inname van antidepressiva (teken van emotionele zwakheid of onbekwaamheid om met problemen om te gaan) een barrière vormen voor een goede therapietrouw (Aikens e.a. 2005; Hung 2014).

Heel wat onderzoek wijst erop dat slechte relaties en een gebrekkige communicatie met zorgverleners, alsook een beperkte betrokkenheid van de patiënt in het therapeutisch beslissingsproces (samen beslissen) zijn gekoppeld aan een gebrekkige therapietrouw (De las Cuevas e.a. 2014).

AANPAK VAN PSEUDORESISTENTIE

Correcte diagnosestelling

Alles begint met een goede diagnosestelling. Voordat men de diagnose van een depressieve stoornis kan stellen, moet men eerst een aantal andere mogelijke oorzaken voor de depressieve klachten uitsluiten. Denk hierbij aan een bipolaire stoornis, andere psychische of psychiatrische problemen (bijv. rouw of persoonlijkheidsstoornissen), somatische aandoeningen die met depressieve gevoelens gepaard kunnen gaan (bijv. hypothyreoïdie), bijwerkingen van medicatie, of middelenmisbruik. Exploreer vervolgens de ideeën van de patiënt over zijn of haar toestand, de aanleiding ervan en zijn of haar gevoelens hierover, en toets deze, zo nodig, aan de DSM-5-criteria voor een depressieve stoornis. Bij twijfel over de diagnostiek of (mogelijke) comorbiditeit kan men ook consultatie dan wel een *second opinion* van een specialist overwegen (Spijker e.a. 2013).

Er bestaan tevens diverse vragenlijsten die gebruikt kunnen worden voor de diagnose van een depressieve stoornis. Hoewel volgens de Vlaamse Domus Medica-aanbeveling gestructureerde tools om de ernst van depressie bij de diagnose in te schatten geen bewezen meerwaarde hebben in de eerste lijn (Declercq e.a. 2017), wordt er in de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn depressie (Spijker e.a. 2013) gesteld dat het gebruik van diverse instrumenten zinvol kan zijn bij tal van patiënten voor de screening, classificatie en ernstmeting van depressieve stoornissen. Op Europees niveau wordt de *Hopkins Symptom Checklist – 25 items* aanbevolen als het meest betrouwbare en valide diagnostisch hulpmiddel (Nabbe e.a. 2019).

Kennis van klinische richtlijnen

Om een inadequate toediening van het antidepressivum te vermijden is het belangrijk dat de clinicus kennisneemt van bestaande aanbevelingen of richtlijnen. De opvolging van *evidence-based* klinische richtlijnen leidt namelijk tot een betere prognose voor de patiënt. Zo stelden Köhler e.a. (2012) vast dat remissie gemakkelijker bereikt werd door patiënten met een unipolaire depressie als ze behandeld werden volgens de richtlijnen, in vergelijking met hen voor wie dat niet het geval was (73 vs. 59,6%).

Interventies om therapietrouw te verbeteren

Vereenvoudiging van doseerschema's

Onderzoek heeft uitgewezen dat de therapietrouw significant verslechtert met een toenemend aantal inname-momenten. Het vereenvoudigen van doseerschema's is bijgevolg een efficiënte strategie om de therapietrouw voor antidepressiva te verhogen (Claxton e.a. 2001).

Interventies gericht op herinnering

Hoewel er geen specifiek onderzoek is verricht bij patiënten met een depressieve stoornis, hebben verschillende overzichtsstudies bij patiënten met chronische aandoeningen (bijv. diabetes) aangetoond dat diverse methoden van passieve (door gebruik te maken van een pillendoos of een aangepaste multidosesblistervoor een week of een maand) of actieve herinneringsverpakkingen (elektronische medicatieverpakking) de therapietrouw kunnen verbeteren (Tonin e.a. 2019). De keerzijde van deze interventies is echter dat ze intrusief en hinderlijk kunnen worden door patiënten te vaak te herinneren aan het innemen van hun medicatie.

Psycho-educatie

Hoewel psycho-educatie haar waarde heeft om de therapietrouw van patiënten met een depressieve stoornis te bevorderen, zal deze echter zonder de implementatie van andere vormen van interventies weinig effect hebben op de medicamenteuze therapietrouw. In diverse overzichtsstudies (Torres-Robles e.a. 2018) is namelijk op een consistente wijze aangetoond dat complexe interventies op korte termijn (6-12 maanden) effectiever zijn dan enkelvoudige strategieën om de therapietrouw voor antidepressiva te verbeteren. Bij complexe interventies gaat het om interventies met combinaties van zowel educatieve elementen (psycho-educatie voor patiënt en educatieve programma's voor zorgverleners om bijvoorbeeld communicatie met de patiënt te verbeteren), affectieve elementen (emotionele of sociale ondersteuning) als counseling/coachingelementen (*care management* en motiverende gespreksvoering).

Psychologische interventies

De toevoeging van een psychologische interventie aan een psychofarmacologische behandeling lijkt de therapietrouw voor antidepressiva te kunnen verhogen

(Pampallona e.a. 2004). Het geeft de mogelijkheid om psychologische barrières voor een goede therapietrouw bespreekbaar te maken.

Measurement based care

Een aanvullende interventie om medicamenteuze therapietrouw te verhogen, is *measurement based care*, d.w.z. een gepersonaliseerde medicamenteuze behandeling met aanpassingen die gedaan worden op basis van symptomen en bijwerkingen volgens een vast protocol (Guo e.a. 2015).

De rol van apothekers

Apothekers kunnen, door het directe contact dat ze met hen hebben, een sleutelrol spelen in het verbeteren van de therapietrouw van patiënten. Verschillende overzichtsstudies en meta-analysen (Readdean e.a. 2018) tonen een positief effect aan van interventies van apothekers op de medicamenteuze therapietrouw van ambulante patiënten met een depressieve stoornis. Deze interventies omvatten vaak één of andere vorm van educatie, meestal gecombineerd met een monitoring van het medicatiegebruik en het beheer van bijwerkingen en/of ondersteunende/adviserende gesprekken. Het toepassen van deze interventies kan de medicamenteuze therapietrouw van deze patiënten met een factor 1,5 tot 2,5 verbeteren, dit in vergelijking met de gebruikelijke dienstverlening door apothekers. In België is de lancering van het concept *huisapotheker* sinds oktober 2017, waarbij (chronische) patiënten door een vaste apotheker bij hun medicatiegebruik worden begeleid, daar een voorbeeld van.

Therapeutische drugmonitoring

Met therapeutische drugmonitoring (TDM) of het meten van geneesmiddelconcentraties in het bloed om op grond hiervan de dosering in te stellen of aan te passen, kan de clinicus de antidepressieve behandeling voor de individuele patiënt optimaliseren. Of TDM zinvol is, hangt echter af van de klinische situatie en het specifieke geneesmiddel dat toegediend wordt. Wanneer men een gebrekkige therapietrouw of een veranderde metabolisatiestatus vermoedt, is het bepalen van geneesmiddelconcentraties in het bloed een algemeen aanvaard hulpmiddel voor alle geneesmiddelen en groepen van patiënten.

Daartegenover bestaat er in vele landen nog steeds discussie over de vraag of TDM geïmplementeerd moet worden in de dagelijkse klinische routine. Volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie is TDM voor veel psychofarmaca van beperkte waarde omdat een betrouwbaar vastgesteld therapeutisch venster vaak ontbreekt (van Westrhenen e.a. 2018).

Volgens een recente update van de Duitse richtlijn over TDM (Hiemke e.a. 2018) wordt TDM, hoewel sterk aanbevolen voor de meeste tricyclische antidepressiva (voor zover de indicatie ervan de depressieve of angststoornis

betreft), niet zinvol geacht voor bijvoorbeeld selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en selectieve serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) (behalve in gevallen waarbij men een gebrekkige therapietrouw vermoedt). Dit wegens grote interindividuele verschillen in geneesmiddelconcentraties in het bloed en het daardoor ontbreken van een betrouwbaar therapeutisch venster. Bovendien is het bij het interpreteren van een bloedspiegelbepaling met TDM essentieel dat het interval tussen de laatste medicatie-inname en de bloedafname bekend is (van Westrhenen e.a. 2018).

DISCUSSIE

Bij een patiënt bij wie men een matige of ernstige depressie vermoedt, dient de clinicus een behandeling met een antidepressivum te starten én hij of zij dient de patiënt door te verwijzen naar een psycholoog voor psychotherapie, bij voorkeur cognitieve gedragstherapie (Declercq e.a. 2017). Een grootschalige studie (Kessler e.a. 2003) heeft echter aangetoond dat slechts één op de vijf van deze patiënten een farmacologische en psychotherapeutische behandeling krijgt die als adequaat kan beschouwd worden.

Een gebrekkige therapeutische respons door verkeerde of onvolledige diagnosestelling, inadequaat voorschrijfgedrag, farmacokinetische factoren of een gebrekkige therapietrouw (aangeduid met het begrip 'pseudoresistentie') kan ernstige consequenties hebben, zoals recidief of ziekenhuisopname, een verminderde levenskwaliteit, het chronisch worden van de ziekte en een daling van de productiviteit door de herhaalde en langdurige perioden van arbeidsongeschiktheid. Verder is dit tevens problematisch aangezien uit studies blijkt dat patiënten die geen respons vertonen op een eerste farmacologische behandeling een verminderde kans hebben op een respons bij toediening van een volgend antidepressivum (Amsterdam e.a. 2016). Ten slotte leidt een inadequate respons op een farmacologische behandeling bij de patiënt vaak tot gevoelens van frustraties die op hun beurt een impact kunnen hebben op de therapietrouw en de relatie met de behandelaar (Mago e.a. 2018).

Richtlijnen vormen een stevige basis voor het bepalen van een adequate behandeling (Smith-Apeldoorn e.a. 2019). Zo stellen de richtlijnen van de British Association for Psychopharmacology dat een antidepressivum minimaal 4 weken in een adequate dosis moet worden toegediend vooraleer men een eerste evaluatie mag maken. Als er na 4 weken sprake is van een partiële verbetering (symptoomreductie 25-49%), dient men de behandeling met hetzelfde antidepressivum nog 2-4 weken voort te zetten. In het geval van het uitblijven van enige verbetering (symptoomreductie < 25%) kan men overgaan naar een volgende behandelingsfase (Cleare e.a. 2015). Desondanks heeft onderzoek echter aangetoond dat heel wat clinici (tot 70%!) deze richtlijnen niet implementeren in hun praktijk. Deze vaststelling geldt voor

Tabel 1. Aanbevelingen voor de praktijk om pseudo-resistentie in de behandeling van depressie te voorkómen

<p>1. Begin met een zorgvuldige diagnosestelling en heroverweeg, in geval van non-respons na een adequate behandeling met een antidepressivum, de diagnose.</p> <p>Evalueer daarbij tevens de aanwezigheid van mogelijke instandhoudende somatische factoren, zoals een disfunctioneren van de schildklier.</p>
<p>2. Houd de medicamenteuze behandeling zo eenvoudig mogelijk.</p>
<p>3. Voorzie de patiënt en zijn/haar familie van kerninformatie over de aandoening en over het gebruik van antidepressiva.</p> <p>Resp. over het bio-psychosociaal model van depressie, het verwachte verloop van de ziekte, enz., en over mogelijke bijwerkingen, uitgestelde werkzame effect van deze middelen, noodzaak de medicatie zoals voorgeschreven te blijven innemen ook al voelt men zich beter, enz. Pas de informatie aan aan het profiel van de patiënt, de cognitieve mogelijkheden van de patiënt en zijn of haar persoonlijke overtuigingen en zorgen.</p>
<p>4. Zorg voor een goede communicatie en samenwerking met de patiënt.</p> <p>Zo kan de patiënt zijn of haar moeilijkheden bespreekbaar maken en (negatieve) ervaringen ophelderen of in een ander kader plaatsen.</p>
<p>5. Exploreer de overtuigingen en zorgen van de patiënt over de ziekte en antidepressiva (bijv. stigma en bijwerkingen) om de interventies aan diens persoonlijke noden en cognitieve mogelijkheden aan te passen.</p>
<p>6. Evalueer op regelmatige tijdstippen de therapietrouw van de patiënt.</p> <p>Doe dit na de patiënt geïnformeerd te hebben over het belang van therapietrouw, en doe dit op een empathische wijze.</p>
<p>7. Bepaal eerst een bloedplasmaspiegel van het voorgeschreven antidepressivum.</p> <p>Besluit daarna pas of het om 'echte resistentie' gaat (dit is zinvol bij bijv. vermoeden van een gebrekkige therapietrouw of een snel metabolisme).</p>

diverse disciplines en landen (Barth e.a. 2016). Een goed voorbeeld hiervan is de lage toepassingsgraad van elektroconvulsietherapie (ECT) bij een chronische depressie (Scheepens e.a. 2019). Richtlijnen bieden echter weinig handvatten voor het maken van specifieke keuzes, bijvoorbeeld wanneer een arts en/of een patiënt de mogelijkheid heeft om te kiezen tussen beschikbare medicamenteuze behandelingen binnen één klasse. Bovendien zijn richtlijnen niet toegesneden op de unieke pathofysiologische en klinische kenmerken van elke individuele patiënt. Het is dus duidelijk dat adequate behandeling voor een specifieke patiënt een combinatie van wetenschappelijk bewijs, klinische wijsheid en patiëntvoorkeur blijft (Smith-Apeldoorn e.a. 2019). Wanneer de respons op de voorgestelde behandeling toch onvoldoende lijkt te zijn, dient men allereerst de mogelijkheid van 'pseudo-resistentie' uit te sluiten vooraleer over te gaan tot de volgende stappen in het behandelingsalgoritme (Dold & Kasper 2017).

Aanbevelingen

Het voorkómen van pseudo-resistentie vormt uiteraard een nog betere optie. Hiervoor raden we klinici aan grondig kennis te nemen van bestaande multidisciplinaire behandelrichtlijnen en zorgstandaarden over het gebruik van antidepressiva. Daarnaast raden we hen aan de aanbevelingen voor de klinische praktijk uit **tabel 1** ter harte te nemen.

LITERATUUR

- Aikens JE, Nease DE Jr, Nau DP, Klinkman MS, Schwenk TL. Adherence to maintenance-phase antidepressant medication as a function of patient beliefs about medication. *Ann Fam Med* 2005; 3: 23-30.
- Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, DeRubeis RJ. Step-wise loss of antidepressant effectiveness with repeated antidepressant trials in bipolar II depression. *Bipolar Disord* 2016; 18: 563-70.
- Barth JH, Misra S, Aakre KM, Langlois MR, Watine J, Twomey PJ, e.a. Why are clinical practice guidelines not followed? *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 1133-9.
- Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 46-54.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, e.a. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357-66.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics* 2001; 23: 1296-310.
- Cleare A, Pariente CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, e.a. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 459-525.
- De las Cuevas C, De Rivera L, Peñate W. To what extent is treatment adherence of psychiatric patients influenced by their participation in shared decision making? *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 1547-53.
- Declercq T, Habraken H, van den Aemele H, Callens J, De Leppeleire J, Cloetens H. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: depressie bij volwassenen. Antwerpen: Domus Medica; 2017.

- D'Empaire I, Guico-Pabia CJ, Preskorn SH. Antidepressant treatment and altered CYP2D6 activity: are pharmacokinetic variations clinically relevant? *J Psychiatr Pract* 2011; 17: 330-9.
- Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017; 21: 13-23.
- Guo T, Xiang YT, Xiao L, Hu C-Q, Chiu HFK, Ungvari GS, e.a. Measurement-based care versus standard care for major depression: a randomized controlled trial with blind raters. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 1004-13.
- Hack LM, Fries GR, Eyre HA, Bousman CA, Singh AB, Quevedo J, e.a. Moving pharmacogenetics tools for depression toward clinical use. *J Affect Disord* 2019; 249: 336-46.
- Haddad PM, Talbot PS, Anderson IM, McAllister-Williams RH. Managing inadequate antidepressant response in depressive illness. *Br Med Bull* 2015; 115: 183-201.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, e.a. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: 9-62.
- Ho SC, Chong HY, Chaiyakunapruk N, Tangiisuran B, Jacob SA. Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2016; 193: 1-10.
- Horne R, Chapman SC, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One* 2013; 8: e80633.
- Hung C-I. Factors predicting adherence to antidepressant treatment. *Curr Opin Psychiatry* 2014; 27: 344-9.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Depression: how effective are antidepressants? 2015 [Updated 2020]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361016/>
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, e.a. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289: 3095-105.
- Köhler S, Hoffmann S, Unger T, Steinacher B, Fydrich T. Adherence to guidelines and effectiveness of inpatient treatment for unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012; 16: 103-12.
- Mago R, Fagiolini A, Weiller E, Weiss C. Understanding the emotions of patients with inadequate response to antidepressant treatments: results of an international online survey in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2018; 18: 33.
- Murad MH. Clinical practice guidelines: a primer on development and dissemination. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 423-33.
- Nabbe P, Le Reste JY, Guillou-Landreat M, Gatineau F, Le Floch B, Montier T, e.a. The French version of the HSCL-25 has now been validated for use in primary care. *PLoS One* 2019; 14: e0214804.
- Oliveira P, Ribeiro J, Donato H, Madeira N. Smoking and antidepressants pharmacokinetics: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2017; 16: 17.
- Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 714-9.
- Readdean KC, Heuer AJ, Scott Parrott J. Effect of pharmacist intervention on improving antidepressant medication adherence and depression symptomology: a systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm* 2018; 14: 321-31.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, e.a. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-17.
- Scheepens DS, van Waarde JA, Lok A, Zantvoord JB, de Pont BJHB, Ruhé HG, e.a. Elektroconvulsietherapie bij persisterende depressie in Nederland; zeer lage toepassingsgraad. *Tijdschr Psychiatr* 2019; 61: 16-21.
- Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2020; 9: 17.
- Smith-Apeldoorn SY, Veraart JKE, Schoevers RA. Definition and epidemiology of treatment resistance in psychiatry. In: Yong-Ku K, red. *Treatment resistance in psychiatry. Risk factors, biology, and management*. Singapore: Springer; 2019. p. 3-24.
- Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, van Vliet IM, Emmelkamp PMG, Hermens MLM, e.a. Multidisciplinaire richtlijn depressie (Derde revisie). *Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis*. Utrecht: Trimbos-instituut; 2013.
- Srimongkon P, Aslani P, Chen TF. Consumer-related factors influencing antidepressant adherence in unipolar depression: a qualitative study. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 1863-73.
- Tonin FS, Wiecek E, Torres-Robles A, Pontarolo R, Benrimoj SCI, Fernandez-Llimos F, e.a. An innovative and comprehensive technique to evaluate different measures of medication adherence: the network meta-analysis. *Res Social Adm Pharm* 2019; 15: 358-65.
- Torres-Robles A, Wiecek E, Tonin FS, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F, Garcia-Cardenas V. Comparison of interventions to improve long-term medication adherence across different clinical conditions: a systematic review with network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1454.
- van Westrhenen R, Bet PM, Birkenhäger TK, Doornebal-Bakker PR, van Gelder T, Hoogendijk WJG, e.a. *Conceptrichtlijn farmacogenetica in de psychiatrie*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie; 2018.
- Verduijn J, Verhoeven JE, Milaneschi Y, Schoevers RA, van Hemert AM, Beekman ATF, e.a. Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule. *BMC Med* 2017; 15: 215.
- Werkgroep Metaforum Leuven. *Het toenemend gebruik van psychofarmaca*. Visietekst werkgroep Metaforum Leuven. <https://www.kuleuven.be/metaforum/werkgroepen/informatiefiche/vt-2010-psychofarmaca>.

SUMMARY

Between response and resistance: pseudo-resistance during treatment of major depressive disorder

G. Steegen, K.C.E.E.R. Catthoor, B.G.C. Sabbe, T. Dreesen, F. Vandendriessche, J. Detraux

- Background** Although the efficacy of antidepressants has been clearly established, 30–60% of patients with major depressive disorder (MDD) appear to have a poor response. However, many patients labeled with treatment-resistant depression actually have pseudo-resistance due to suboptimal approach.
- Aim** To provide an overview of the causes of pseudo-resistance, as well as the interventions to counteract it in patients with MDD.
- Method** A literature search was conducted using the PubMed, Embase, and Web of Science databases.
- Results** The causes of pseudo-resistance can be multiple and can be attributed to both the clinician (inappropriate prescribing behavior, misdiagnosis or incomplete diagnosis) and the patient (ultra-fast metabolism, poor medication adherence, comorbidity). Advice and interventions to prevent pseudo-resistance must therefore be targeted to the clinician (knowledge of clinical guidelines, simplified dosage schedules, correct diagnosis, interventions to improve poor medication adherence), as well as the patient (personalized psychoeducation, social support, care management).
- Conclusion** Pseudo-resistance is a multifactorial phenomenon that requires complex intervention strategies. In addition to adequate treatment provided by the clinician, personalized psychoeducation, good patient support and intensive follow-up of, as well as open communication with the patient are also required.