

Geen respons bij herstarten zelfde middel: tachyfylixie bij psychofarmaca

W. Pörtzgen, N.M. Batelaan, A. van Bergen, C.H. Vinkers, A.J.L.M. van Balkom

- Achtergrond** Deze scoping review richt zich op het vóórkomen van tachyfylixie, een verminderde respons bij herstart op een medicament dat eerder effectief was. Dit fenomeen is eerder gedocumenteerd bij antidepressiva en stemmingsstabilisatoren.
- Doel** Bespreken van frequentie, behandelstrategieën en voorspelbaarheid van tachyfylixie bij alle psychofarmaca.
- Methode** Review conform PRISMA-ScR-richtlijnen. Artikelen werden via een PubMed-zoekopdracht gezocht.
- Resultaten** Er werden 22 artikelen geïncludeerd: 11 over stemmingsstabilisatoren (lithiumcarbonaat), 8 over antidepressiva (SSRI's en TCA's) en 3 over antipsychotica (ariprazol, clozapine, olanzapine, paliperidon, quetiapine en risperidon). Er werd geen literatuur over benzodiazepines gevonden. De incidentie varieerde (8,3-40,2% voor antidepressiva en 10,8-43,2% voor stemmingsstabilisatoren), met beperkt bewijs voor antipsychotica. In enkele van deze artikelen beschreef men mogelijke werkingsmechanismen, behandelstrategieën en risicofactoren.
- Conclusie** Tachyfylixie werd vooral beschreven bij stemmingsstabilisatoren en antidepressiva. Bij antipsychotica lijken er aanwijzingen voor tachyfylixie, behalve bij clozapine. Duidelijke conclusies ontbraken door onvoldoende methodologisch onderzoek. De schaarste aan literatuur benadrukt de noodzaak van verder onderzoek naar de prevalentie, pathofysiologie en risicofactoren van tachyfylixie. Tot hierover meer duidelijkheid is, moeten klinici het risico op tachyfylixie meewegen bij het staken en herstarten van stemmingsstabilisatoren en antidepressiva.

Bij psychiatrische aandoeningen komen recidieven na staken van medicatie veelvuldig voor. Als patiënten na afbouwen van psychofarmaca een recidief van de indexaandoening doormaken, is opnieuw medicamenteus behandelen vaak geïndiceerd. Er wordt vaak gekozen voor een middel dat eerder succesvol was. In de praktijk zien we echter dat een middel dat opnieuw wordt voorgeschreven, niet altijd even goed werkzaam is als in de eerste episode. Dit levert voor zowel patiënt als behandelaar een dilemma op: moeten we de dosering verhogen, of moeten we een ander middel proberen? Een verminderde of afwezige respons na herintroductie van een psychofarmacon werd in de jaren 90 van de vorige eeuw voor het eerst gesignaleerd bij behandeling van vier personen met een bipolaire I-stoornis met lithiumcarbonaat.¹ Na herstart van lithiumcarbonaat reageerden deze patiënten niet meer op dit middel. De term die hier destijds voor gebruikt werd, was 'discontinuation induced refractoriness'. De auteurs opperden dat deze resistentie door staken en herstarten van lithiumcarbonaat werd geïnduceerd.

Na de genoemde casusbeschrijvingen kwam meer systematisch onderzoek naar de incidentie en de oorzaak van discontinuation induced refractoriness bij

stemmingsstabilisatoren op gang, en werd het onderzoek uitgebreid naar antidepressiva en antipsychotica. Desondanks is het onderwerp nog steeds onderbelicht en weinig bekend. In de meeste literatuur wordt inmiddels gesproken over tachyfylixie.² Voor dit artikel zullen wij daarom deze laatste term gebruiken.

In deze scoping review willen wij de beschikbare literatuur samenvatten om zo de volgende onderzoeksvragen te beantwoorden: bestaat tachyfylixie bij verschillende groepen psychofarmaca? Hoe vaak komt het voor? Is het werkingsmechanisme bekend? Hoe kan tachyfylixie worden behandeld? Kunnen we patiënten op voorhand herkennen die een groter risico hierop hebben? Wij hopen behandelaren bewust te maken van het bestaan van tachyfylixie en handvatten te bieden voor een behandelstrategie. Verder willen wij potentiële aandachtsgebieden voor nieuw onderzoek identificeren.

METHODE

We schreven de scoping review volgens de PRISMA-ScR-richtlijnen.^{3,4} Een scoping review is een methode om literatuur over een brede onderzoeksvraag in kaart te

AUTEURS

Wolf Pörtzgen, arts in opleiding tot psychiater, Parnassia Noord-Holland, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, afd. Psychiatrie, Amsterdam.

Neeltje Batelaan, hoogleraar Psychiatrie van angstgerelateerde stoornissen, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, afd. Psychiatrie, Amsterdam Public Health, GGZ inGeest.

Annet van Bergen, psychiater, GGZ inGeest, Amsterdam.

Christiaan Vinkers, hoogleraar Stress en veerkracht in de psychiatrie, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, afd. Psychiatrie, Amsterdam Public Health, GGZ inGeest, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, afd. Anatomie & Neurosciences, Amsterdam.

Ton van Balkom, em. hoogleraar Evidence based psychiatrie, afd. Psychiatrie, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam Public Health, GGZ inGeest.

Correspondentie

Wolf Pörtzgen (w.portzgen@parnassiagroep.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-6-2024.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(9):537-543

brenge³. In januari 2024 werd een literatuurzoekactie uitgevoerd via PubMed. De zoektermen werden opgesteld met een medisch informatiespecialist (CP); ze kunnen worden opgevraagd bij de eerste auteur.

Twee auteurs (WP en AB) screenden artikelen op titel en abstract. Vervolgens werden artikelen die op basis van titel en abstract interessant leken volledig gelezen. Via kruisreferenties voegden we artikelen toe die niet met de zoektermen gevonden waren.

We includeerden Engelstalige artikelen die tachyfylixie beschreven, onafhankelijk of het om primaire of secundaire uitkomsten ging. Onderzoek bij alle soorten psychiatrische stoornissen en typen psychofarmaca werd geïnccludeerd. Reviews werden geëxcludeerd.

Om een indruk te krijgen van de prevalentie van tachyfylixie beschreven we de spreiding van tachyfylixie per psychofarmakon. Ook verzamelden we bevindingen of hypothesen over onze onderzoeksvragen.

RESULTATEN

Onze zoekstrategie gaf 1328 resultaten. Na screening op titel en abstract bleven er 36 artikelen over. Deze artikelen werden volledig gelezen, hetgeen leidde tot 15 inclusies. Door kruisverwijzingen kwamen hier nog 7 artikelen bij. De artikelen die werden geïnccludeerd, waren gepubliceerd tussen 1992 en 2020. 22 artikelen werden geïnccludeerd, waarvan 11 over stemmingsstabilisatoren, 8 artikelen over antidepressiva en 3 over antipsychotica. Er werd geen literatuur over benzodiazepines gevonden. Andere relevante studiekenmerken staan beschreven in **tabel 1-3**.

Stemmingsstabilisatoren

Uit onze zoekterm kwamen 11 artikelen over tachyfylixie naar voren op het gebied van stemmingsstabilisatoren (**tabel 1**).^{1,5-14} In al deze studies ging het om lithiumcarbonaat bij bipolaire I- of II-stoornissen. In één studie includeerde men naast patiënten met een bipolaire stoornis ook patiënten met een schizoaffectieve stoornis.¹⁰ Van deze 11 artikelen betroffen er 4 één of meer casusbeschrijvingen, 5 prospectieve studies en 2 retrospectieve cohortstudies.

De eerste auteurs die tachyfylixie bij psychofarmaca beschreven, waren Post e.a. in 1992.¹ Voor deze publicatie werd het herstarten van lithiumcarbonaat als probleemloos beschouwd. In 1994, 2000 en 2006 volgden meer casusbeschrijvingen, die samen vier patiënten beschreven bij wie tachyfylixie was vastgesteld.^{5,12,13} Deze auteurs attendeerden collega's erop dat er na het staken van lithiumcarbonaat een klinisch probleem kan ontstaan wanneer de stemmingsstabilisator opnieuw gestart moet worden en het dan niet meer blijkt te werken.^{12,13}

In de eerste (prospectieve) cohortstudie onderzocht men primair het beloop van een bipolaire I-stoornis onder profylactische behandeling.⁷ Secundair onderzocht men het gevolg van herstarten van lithiumcarbonaat na staken. Bij 13 (15%) van 89 deelnemers die het gebruik gestaakt hadden, was lithiumcarbonaat na staken en herstarten niet meer werkzaam. De auteurs vermelden dat deze respondenten ook minder responsief waren voor alternatieve behandelingen. Men geeft echter niet aan welke behandelingen dit betreft. De auteurs hypotheetiseerden dat langdurige lithiumcarbonaatprofylixie het centrale zenuwstelsel permanent verandert doordat de zenuwcellen minder exciteerbaar zouden worden.

Tabel 1. Studies over tachyfyllaxie bij stemmingsstabilisatoren (in alle gevallen lithiumcarbonaat)

1ste auteur	Jaar	Land	Type studie	Aantal deelnemers	N non-responders (%)	Conclusie over tachyfyllaxie
Koukopoulos ⁷	1995	Italië	Prospectieve cohortstudie	375	13 (14,6)	Refractoriteit bij de deelnemers met tachyfyllaxie, werd ook gezien bij andere behandelingen.
Maj ⁸	1995	Italië	Prospectieve cohortstudie	54	10 (18,5)	Meer onderzoek is nodig. Vanwege kennisgebrek moet het van risico op tachyfyllaxie worden meegewogen bij staken.
Tondo ⁹	1997	VS	Prospectieve cohortstudie	86	Niet beschikbaar*	In de tweede episode werd dezelfde stabiliteit bereikt als in de eerste.
Coryell ¹⁰	1998	VS	Retrospectieve cohortstudie	28	Niet beschikbaar*	In de tweede episode werd dezelfde stabiliteit bereikt als in de eerste.
Baldessarini ¹¹	1999	VS	Prospectieve cohortstudie**	130	16 (43,2)	De cijfers van terugkeer van ziekte tijdens de tweede behandelingsperiode kwamen volgens auteurs overeen met een bekend groot verlies van effect bij herstart van lithiumcarbonaat.
Cakir ¹⁴	2016	Turkije	Prospectieve cohortstudie	65	18 (2,6)	Er was een verminderde respons bij 12,8% en volledige afwezigheid van respons bij 12,8%.
Fornaro ⁶	2016	Diverse	Retrospectieve cohortstudie	41	4 (10,8)	Slechts bij een klein percentage verlies van effect, geen tolerantie. Vanwege kleine sample en geringe literatuur is alsnog voorzichtigheid geboden met staken.

*Geen absolute getallen beschreven, alleen een verschil in significantie.

**Update van studie van Tondo e.a. (1997).

Deze nieuw ontstane balans zou bij staken van de profylaxe kunnen ontregelen.

In een volgende prospectieve cohortstudie werd tachyfyllaxie onderzocht bij 54 patiënten met een bipolaire stoornis die behandeld worden met lithiumcarbonaat.⁸ 19% van de onderzoeksgroep reageerde niet meer op lithiumcarbonaat na herstart. Men gaf als verklaring hiervoor dat na staken van langdurig lithiumcarbonaatgebruik een periode van instabiliteit kan ontstaan die tot tachyfyllaxie zou kunnen leiden. Een hoger aantal voorgaande manische episodes zou leiden tot een grotere kans op tachyfyllaxie.

In een andere prospectieve studie met 88 patiënten die voorheen lithiumcarbonaat gebruikten vanwege een bipolaire I-stoornis, werd onderzocht of er verschil in effectiviteit tussen een eerste en tweede periode van behandeling bestaat.⁹ Er werd echter geen significant verschil gevonden in reactie op lithiumcarbonaat tussen de eerste en tweede behandelingsperiode. De auteurs concludeerden dat patiënten, ondanks een hoge recidiefkans, wat de kans op tachyfyllaxie betreft, lithiumcarbonaat veilig kunnen staken.

Hierop volgde een retrospectieve cohortstudie waarin tachyfyllaxie bij lithiumgebruik in de acute fase onderzocht werd bij 28 patiënten, die als diagnose een stemmingsstoornis of schizofrenie hadden.¹⁰ Er werden geen aanwijzingen voor tachyfyllaxie gevonden, waarop de auteurs concludeerden dat per patiënt de voor-

nadelen van profylactische behandeling gewogen moeten worden, maar dat staken niet ten koste van latere effectiviteit gaat.

In 1999 werd een update gepubliceerd van eerder onderzoek, waarbij de studiepopulatie tot 130 deelnemers uitgebreid werd.^{9,11} Het betreft dus lithiumcarbonaat bij een bipolaire stoornis. In deze studie reageerden 16 van de 37 patiënten na staken en vervolgens herstarten niet meer. De auteurs veronderstelden niet dat het hier om tachyfyllaxie zou kunnen gaan, omdat het verschil in effect (morbidity) te klein zou zijn. Verder adviseerden zij om geleidelijk af te bouwen, wanneer men wil stoppen, om risico op tachyfyllaxie te verminderen. Zij vermoedden dat de non-respons bij sommige patiënten te maken heeft met onbegrepen moleculaire veranderingen ten gevolge van langetermijnprofylaxe.

In een prospectieve studie werd gesteld dat volledige remissie in een eerste behandeling met lithiumcarbonaat maar bij een derde van de patiënten wordt bereikt.¹⁴ Deze auteurs onderzochten of staken en later herstarten niet juist gunstig zou kunnen werken bij gedeeltelijke responders, maar lichtten verder niet toe hoe zij bij deze hypothese komen. Bij 18 (28%) deelnemers vonden zij een mate van tachyfyllaxie en zij raden daarom voorzichtigheid bij staken aan.

In een retrospectieve cohortstudie werd onderzocht of er risicofactoren voor tachyfyllaxie te vinden zijn.⁶ Bij 11% (n = 4) werd tachyfyllaxie gevonden. Er was geen

Tabel 2. Artikelen over tachyfyllaxie bij antidepressiva

1ste auteur	Jaar	Land	Type studie	Aantal deelnemers	Soort medicatie	N non-responders (%)	Conclusie over tachyfyllaxie
Reynolds ¹⁵	1994	VS	Prospectieve cohortstudie	32	Nortriptyline*	3 (10)	Geen
Friedman ¹⁶	1995	VS	Prospectieve cohortstudie	12	Desipramine	1 (8,3)	Initiële goede respons op desipramine voorspelt ook een goede respons bij herstarten.
Remillard ²²	1995	Canada	Retrospectieve cohortstudie	59	Diverse	24 (40,7)	Patiënten reageren mogelijk beter op andere antidepressiva bij een recidiefepisode.
Flint ¹⁷	1999	Canada	Prospectieve cohortstudie	11	Onbekend	3 (27,3)	Er is geen reden voor een andere behandelstrategie.
Maina ¹⁸	2001	Italië	Prospectieve cohortstudie	81	Clomipramine en SSRI's	13 (16)	Er is wel een respons, maar minder dan bij de eerdere episode.
Fava ²⁰	2002	Italië	Prospectieve cohortstudie	88	Duloxetine	33 (38)	Bij tachyfyllaxie gaf dosisverhoging gunstige resultaten.
Fava ¹⁹	2006	Italië	Prospectieve cohortstudie	55	Fluoxetine	6 (10,9)	Er is een overwegend goede respons bij herstarten.

sprake van resistentie, maar van een verminderd effect. Er werden geen risicofactoren voor tachyfyllaxie gevonden. Vanwege de lage methodologische kwaliteit adviseren deze onderzoekers voorzichtigheid met afbouwen. We concluderen dat bij lithiumcarbonaat bij de cohortstudies tachyfyllaxie werd gevonden bij 10,8 tot 43,2% van de deelnemers. Hiermee lijkt tachyfyllaxie dus frequent voor te komen, maar wisselt de prevalentie tussen studies sterk.

Antidepressiva

Uit onze zoekterm kwamen 8 artikelen over tachyfyllaxie naar voren op het gebied van antidepressiva (tabel 2).¹⁵⁻²² De artikelen waren 6 prospectieve cohortstudies, 1 serie casusbeschrijvingen en 1 retrospectieve cohortstudie. Als eersten probeerden Reynolds e.a. in 1994 de vraag te beantwoorden in hoeverre recidiverende depressieve episodes effectief behandeld konden worden met antidepressiva.¹⁵ Zij concludeerden, op basis van een cohort van 32 patiënten, dat de combinatie van nortriptyline met psychotherapie niet minder effectief was in de tweede episode dan in de indexepisode. Het percentage van responders verschilde namelijk niet significant. Desondanks reageerde 10% (n = 3) niet meer op de combinatie nadat deze eerder effectief was. De auteurs bespreken deze non-respons verder niet in hun artikel. Tot dan toe werd vooral aangenomen dat antidepressiva hun effectiviteit bij meerdere episodes, met tussentijds staken, zouden behouden. Dit is relevant vanwege het recidiverende karakter van de depressieve stoornis. Deze aanname onderzocht men in een groep van 12 mensen.¹⁶ De onderzoekers concludeerden dat 11 per-

sonen (92%), die eerder goed reageerden, ook na staking weer goed reageerden en deze auteurs spraken niet van tachyfyllaxie.

In een retrospectieve cohortstudie vond men wel aanwijzingen voor tachyfyllaxie, namelijk bij 24 (41%) van de 59 proefpersonen.²² De onderzoekers noemen als mogelijke verklaring de heterogeniteit van presentatie van een depressie: niet elke episode kenmerkt zich door dezelfde klachten en reageert even goed op hetzelfde medicament. Zij adviseren op basis van hun bevindingen na een nieuwe depressieve episode een ander antidepressivum te overwegen.

Om klinici handvatten te bieden omtrent de duur van de behandeling met een antidepressivum na een eerste depressieve episode, werd de kans op een recidiefepisode en daarbij de respons bij herstarten onderzocht.¹⁷ In deze retrospectieve cohortstudie includeerden de onderzoekers 12 patiënten van 60 jaar of ouder. 11 patiënten kregen een recidiefepisode en bij 2 patiënten (18%) was er sprake van tachyfyllaxie. De auteurs gebruiken de term tachyfyllaxie echter niet, omdat zij ervan uitgaan dat bij het herstarten van een middel er altijd een deel van de patiënten niet zal reageren.

In 2001 onderzocht men in welke mate antidepressiva bij patiënten met obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) effectief zijn.¹⁸ In hun prospectieve studie met 81 patiënten vonden deze auteurs op populatieniveau een afgenomen effectiviteit van antidepressiva die opnieuw werden voorgeschreven na terugval na staken ten opzichte van een eerdere episode. Er was sprake van een significant verschil in respons tussen patiënten bij de eerste behandeling en na herstarten, na vier maanden gemeten: 58

Tabel 3. Studies over tachyfyllaxie bij antipsychotica

1ste auteur	Jaar	Land	Type studie	Aantal deelnemers	Soort medicatie	N non-responders (%)	Conclusie over tachyfyllaxie
Emsley ²³	2013	Diverse	Retrospectieve cohortstudie	31	Risperidon	5 (16,1)	Er is een verminderde effectiviteit, maar geen afwezige respons.
Luykx ²⁴	2020	Diverse	Retrospectieve cohortstudie	2250	Clozapine	*	Tachyfyllaxie werd niet aangetoond, er was een laag risico op heropname, falen van behandeling en mortaliteit.
Takeuchi ²⁵	2019	Diverse	Prospectieve cohortstudie	130	Aripiprazol, olanzapine, paliperidon, quetiapine, risperidon	**	Tachyfyllaxie bestaat voor diverse antipsychotica.

*Geen absolute getallen beschreven, verlies van effect werd in remissiescores beschreven.

**Geen absolute getallen beschreven, respons werd uitgedrukt in termen van risico op heropname, falen van behandeling en mortaliteit.

versus 41%. De auteurs zien dit als een argument tegen het staken van antidepressiva bij OCS.

In een serie van 15 casusbeschrijvingen van patiënten met een depressieve stoornis bij wie sprake was van tachyfyllaxie werd de suggestie gedaan bij tachyfyllaxie de diagnose te heroverwegen.²¹ Mogelijk zou er sprake zijn van een bipolaire stoornis.

In 2006 onderzocht men in een placebogecontroleerde studie bij 88 patiënten de effectiviteit van duloxetine bij een recidief van een depressieve episode.¹⁹ Ook keken deze onderzoekers naar dosisrespons na dosisverhoging, van 60 naar 120 mg. Bij 33 (38%) patiënten was er sprake van tachyfyllaxie, ook na dosisverhoging. Auteurs beschouwden dit als een normaal non-responspercentage. Als behandelstrategieën voor tachyfyllaxie noemen zij dosisverhoging, toevoeging van een ander medicament, overstappen naar een ander medicament of toevoegen van psychotherapie als mogelijk succesvolle opties.

Tot slot vroegen dezelfde onderzoekers zich af of er sprake van minder tachyfyllaxie zou zijn bij verhoging van de dosis van een eerder effectief antidepressivum.²⁰ Zij vonden dat er bij het merendeel al effect was bij dezelfde dosis, bij 6 (10,9%) van de 55 patiënten vonden zij tachyfyllaxie. Na het constateren van tachyfyllaxie werd de dosering verhoogd, waarna allen alsnog reagerden.

Bij antidepressiva werd tachyfyllaxie bij 8,3 tot 40,7% van de deelnemers gevonden. Tachyfyllaxie leek dus frequent voor te komen, maar cijfers over prevalentie lopen net als bij stemmingsstabilisatoren uiteen.

Antipsychotica

Uit onze zoekterm werden 2 retrospectieve studies en 1 prospectieve cohortstudie over tachyfyllaxie gevonden, bij patiënten met schizofrenie (tabel 3).²³⁻²⁵

In een eerste prospectieve studie bij 31 patiënten met langwerkende risperidon werd onderzocht of tachyfyllaxie gevonden zou worden bij staken en herstarten.²³ Daarnaast keek men hoe lang het duurde voor er een respons was en of een hogere dosis eventueel uitkomst bood. Bij 5 (16%) van de patiënten werd bij herstart geen respons gevonden. Desondanks spreken de auteurs niet over tachyfyllaxie. Zij schrijven dat dit percentage non-respons consistent is met literatuur en dat er in iedere behandel-episode altijd een deel patiënten niet reageert. Luykx e.a. benadrukken het belang van onderzoek.²⁴ Zij stellen dat er nog geen onderzoek is gedaan in klinische trials met voldoende power. Hun hypothese was dat bij patiënten die voorheen clozapine hadden gebruikt, er tachyfyllaxie zou kunnen optreden en dat zij daarom clozapine in het vervolg zouden moeten vermijden. Zij onderzochten dit in een groot cohort met 2250 patiënten. Zij concludeerden dat clozapine een van de beste behandelopties blijft bij een recidiverende periode en dat dit onderzoek het bestaan van tachyfyllaxie bij clozapine niet ondersteunt.

Anderen onderzochten in een prospectieve studie het verschil in effect van diverse antipsychotica bij de eerste en de tweede psychotische episode.²⁵ Zij keken bij 130 patiënten naar aripiprazol, olanzapine, paliperidon, quetiapine en risperidon. Zij vonden significante vermindering van effect van antipsychotica bij de tweede episode, na herstarten van eenzelfde antipsychoticum. Er werden geen verschillen tussen antipsychotica beschreven. Zij concluderen dat een terugval gerelateerd is aan toegenomen resistentie voor antipsychotica. Als mogelijke oorzaak noemen zij 'neurotoxiciteit' van een psychose: een ontregeling is geassocieerd met verminderd neurocognitief functioneren en structurele veranderingen in het brein.

Tachyfyllaxie lijkt ook bij antipsychotica voor te komen, echter, in deze studies worden niet duidelijk cijfers over

prevalentie gegeven, waardoor we geen spreiding konden beschrijven. Bij clozapine zijn er geen aanwijzingen voor tachyfylixie.

DISCUSSIE

Vóórkomen van tachyfylixie

Tachyfylixie bij psychofarmaca is een fenomeen dat in de praktijk door veel klinici herkend wordt, maar deze term is bij velen onbekend. In de door ons geïncludeerde literatuur beschreef men tachyfylixie bij gebruik van stemmingsstabilisatoren, antidepressiva en antipsychotica. Bij benzodiazepinen vonden we geen studies over tachyfylixie. In alle literatuur over stemmingsstabilisatoren vond men in zekere mate verminderde respons, waarbij tachyfylixie bij 10,8 tot 43,2% van de deelnemers voorkwam. Voor antidepressiva varieerde de prevalentie van 8,3 tot 40,7%.^{18-20,22} Dit komt overeen met reviews waarin men het fenomeen eerder onderzocht bij stemmingsstabilisatoren en antidepressiva.^{26,27} Bij antipsychotica beschreef men in twee van de drie studies tachyfylixie, zonder duidelijke cijfers over prevalentie. De percentages zijn uitgerekend door de auteurs en geven vooral een globale indicatie. We moeten ze met voorzichtigheid interpreteren gezien de grote spreiding. Voor clozapine werd tachyfylixie niet aangetoond. We kunnen concluderen dat er aanwijzingen zijn dat tachyfylixie voorkomt, immers, bij stemmingsstabilisatoren, antidepressiva en antipsychotica is literatuur gevonden waarbij er na een voorgaande goede respons op een psychofarmaca een volgende episode er een verminderde of afwezige respons is.

Hypothesen over oorzaken van tachyfylixie

Naar de oorzaak (etiologie en pathogenese) van tachyfylixie bestaat geen systematisch onderzoek. Wel worden hypothesen genoemd. Eén hypothese stelt dat het aantal episodes van een aandoening omgekeerd evenredig is met de mate van responsiviteit op het farmacon vanwege sensitisatie of *kindling*.¹ Hoe vaker iemand een episode van een psychische stoornis doormaakt, hoe heftiger en hardnekkiger deze verlopen en hoe lager de responsiviteit op psychofarmaca zal zijn. Een andere visie houdt in dat tachyfylixie in engere zin eigenlijk niet bestaat. Het effect in de eerste fase van de behandeling zou groter zijn dan in de tweede fase, omdat er sprake zou zijn van een placebo-effect. In de tweede fase van de behandeling zou dit uitblijven, hetgeen dan als 'tachyfylixie' wordt geïnterpreteerd.^{17,20} Over de pathogenese zijn vooral voor lithiumcarbonaat hypothesen geformuleerd. Het staken van lithiumcarbonaat kan leiden tot onderbreking van het neurotrophische en -protectieve effect ervan.²⁸ Dit wordt gebaseerd op de observatie dat een langere periode van staken leidt tot slechtere respons bij herstarten. Ook wordt een verlies voor gevoeligheid van *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) bij patiënten na herstarten van lithiumcarbo-

naat genoemd. Dit eiwit speelt onder andere een rol bij neuronale overleving en groei. De vraag blijft waarom de ene patiënt gevoeligheid voor lithium behoudt en de andere patiënt niet. Men vermoedt dat genetische polymorfismen (BDNF, GSK-3 β , en GADL1) de responsiviteit voor lithium beïnvloeden.¹⁴ Bij antipsychotica werd gesteld dat psychose neurocognitieve en structurele veranderingen teweegbrengt, waardoor bij herhaaldelijke ontregeling een antipsychoticum minder effectief zou zijn. Precieze mechanismes werden niet genoemd.²⁵ In slechts één prospectieve cohortstudie schreven auteurs over voorspellende factoren.⁸ Zij noemden dat een hoger aantal voorgaande manische episodes zou leiden tot een grotere kans op tachyfylixie. De behandeling van tachyfylixie bij antidepressiva zou bestaan uit een hogere dosering van het farmacon uit de eerste fase van de behandeling.^{19,20} Verder adviseert men van antidepressivum te wisselen,²² en de diagnose te heroverwegen: is er niet toch sprake van een andere aandoening dan eerst gedacht?²¹ Ook wordt gesuggereerd te starten met psychotherapie. Om tachyfylixie te voorkomen, zou men, bij besluit tot afbouwen, dit langzaam moeten doen.¹¹

CONCLUSIE

Dit alles toont de onduidelijkheden in de wetenschappelijke onderbouwing van het klinisch bekende fenomeen dat een patiënt in een tweede behandelingsperiode op eenzelfde psychofarmaca als in de eerste episode, een minder positieve reactie toont. Wel wordt duidelijk dat tachyfylixie vóórkomt. Hoewel precieze incidenties ontbreken, lijkt het fenomeen bij een minderheid van de patiënten op te treden. Aangezien risicofactoren onbekend zijn, betekent dit dat klinici bij kiezen voor een medicamenteuze behandeling, ook het risico op tachyfylixie moet meewegen. Bij het starten van een behandeling moet de clinicus dus ook al nadenken over het beloop op lange termijn. Bij sommige typen psychische aandoeningen kan dat betekenen dat niet-medicamenteuze behandelvormen wellicht betere eerste keuzes vormen dan medicatie. In populaire publicaties waarin men de nadruk legt op afbouw van psychofarmaca, wordt het risico op terugval vaak niet besproken, laat staan het risico op tachyfylixie. De discrepantie tussen kliniek en literatuur kunnen we verklaren door verschillen in methode van evaluatie van effect. Zo stelt men dat onderzoekers een afname van 50% op een depressievragenlijst als goede respons beschouwen, terwijl klinici dit kunnen beschrijven als een matige respons.²⁹ Er bestaat dus een verschil tussen de interpretatie van klinici en die van onderzoekers. Daarbij zou het kunnen dat de uitgangssituatie in de ernst van episodes verschilt en dat er relatief wel een effect kan zijn, maar dat er absoluut gezien nog steeds sprake kan zijn van ziektelast. Idealiter zou men voor onderzoek naar tachyfylixie, met een focus op patiënten

met een verhoogd risico hierop, een uitgebreide prospectieve cohort op willen zetten. Hierbij zou het interessant zijn om te kijken naar het verschil tussen objectieve meetmethodes en het subjectieve oordeel van de klinici. Voor nu moeten we concluderen dat er op basis van de literatuur weinig houvast voor aanbevelingen bestaat.

LITERATUUR

- 1 Post RM, Leverich GS, Altshuler L, e.a. Lithium-discontinuation-induced refractoriness: preliminary observations. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1727-9.
- 2 Targum SD. Identification and treatment of antidepressant tachyphylaxis. *Innov Clin Neurosci* 2014; 11: 24.
- 3 Tricco AC, Lillie E, Zarin W, e.a. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* 2018; 169: 467-73.
- 4 Meijers J, Bolt S. Scoping review. *TVZ – Verpleegkd Prakt Wet* 2021; 131: 56-7.
- 5 Bauer M. Refractoriness induced by lithium discontinuation despite adequate serum lithium levels. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1522.
- 6 Koukopoulos A, Reginaldi D, Minnai G, e.a. The long term prophylaxis of affective disorders. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1995; 49: 127-47.
- 7 Maj M, Pirozzi R, Magliano L. Nonresponse to reinstated lithium prophylaxis in previously responsive bipolar patients: prevalence and predictors. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1810-1.
- 8 Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G, e.a. Effectiveness of restarting lithium treatment after its discontinuation in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 548-50.
- 9 Coryell W, Solomon D, Leon AC, e.a. Lithium discontinuation and subsequent effectiveness. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 895-8.
- 10 Baldessarini RJ, Tondo L, Viguera AC. Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. *Bipolar Disord* 1999; 1: 17-24.
- 11 Oostervink F, Nolen WA, Hoenderboom AC, e.a. Risk of inducing resistance upon stopping and restarting lithium after long-term usage. *Ned Tijdschr Geneesk*; 2000; 144: 401-4.
- 12 Appleby B, Wise T, Isaac A. A case of refractoriness to lithium therapy following its discontinuation in a previously responsive patient. *Harv Rev Psychiatry* 2006; 14: 330-2.
- 13 Cakir S, Yazıcı O, Post RM. Decreased responsiveness following lithium discontinuation in bipolar disorder: A naturalistic observation study. *Psychiatry Res* 2017; 1: 305-9.
- 14 Fornaro M, Stubbs B, De Berardis D, e.a. Does the 'Silver Bullet' lose its shine over the time? Assessment of loss of lithium response in a preliminary sample of bipolar disorder outpatients. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2016; 12: 142-57.
- 15 Reynolds CF, Frank E, Perel JM, e.a. Treatment of consecutive episodes of major depression in the elderly. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1740-3.
- 16 Friedman RA, Mitchell J, Kocsis JH. Retreatment for relapse following desipramine discontinuation in dysthymia. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 926-8.
- 17 Flint AJ, Rifat SL. Recurrence of first-episode geriatric depression after discontinuation of maintenance antidepressants. *Am J Psychiatr* 1999; 156: 943-5.
- 18 Maina G, Albert U, Bogetto F. Relapses after discontinuation of drug associated with increased resistance to treatment in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 33-8.
- 19 Fava M, Detke MJ, Balestrieri M, e.a. Management of depression relapse: re-initiation of duloxetine treatment or dose increase. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 328-36.
- 20 Fava M, Schmidt ME, Zhang S, e.a. Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part 2: reinitiation of antidepressant treatment. *Psychother Psychosom* 2002; 71: 195-9.
- 21 Sharma V. Loss of response to antidepressants and subsequent refractoriness: diagnostic issues in a retrospective case series. *J Affect Disord* 2001; 64: 99-106.
- 22 Remillard AJ, Blackshaw SL, Dangor A. Differential responses to a single antidepressant in recurrent episodes of major depression. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45: 359-61.
- 23 Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, e.a. Comparison of treatment response in second-episode versus first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 80-3.
- 24 Luykx JJ, Stam N, Tanskanen A, e.a. In the aftermath of clozapine discontinuation: comparative effectiveness and safety of antipsychotics in patients with schizophrenia who discontinue clozapine. *Br J Psychiatry* 2020; 217: 498-505.
- 25 Takeuchi H, Siu C, Remington G, e.a. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44: 1036-42.
- 26 Bosman RC, Waumans RC, Jacobs GE, e.a. Failure to respond after reinstatement of antidepressant medication: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2018; 87: 268-75.
- 27 de Vries C, van Bergen A, Regeer EJ, e.a. The effectiveness of restarted lithium treatment after discontinuation: reviewing the evidence for discontinuation-induced refractoriness. *Bipolar Disord* 2013; 15: 645-9.
- 28 Hunsberger J, Austin DR, Henter ID, e.a. The neurotrophic and neuroprotective effects of psychotropic agents. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11: 333.
- 29 Corey-Lisle PK, Nash R, Stang P, e.a. Response, partial response, and nonresponse in primary care treatment of depression. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1197-204.
- 30 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, e.a. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71.