

Behandeling en etiologie van depressie

Therapieresistente depressie blijft een belangrijk klinisch en maatschappelijk vraagstuk, met beperkte effectieve behandelopties en een aanzienlijke ziektelast. Vier recente studies bieden nieuwe, klinisch relevante perspectieven: over de frequentie van onttrekkingsverschijnselen bij antidepressiva, behandelopties bij therapieresistentie en de invloed van vroegkinderlijke ervaringen en gender op latere psychische gezondheid.

ONTTREKKINGSVERSCIJNSELEN BIJ ANTIDEPRESSIVA

Hoewel vrijwel alle behandelrichtlijnen een geleidelijke afbouw van antidepressiva aanbevelen, blijft onduidelijk hoe vaak en hoe lang onttrekkingsverschijnselen optreden en hoe deze verschillen per middel. Om dit vraagstuk op te helderen, voerden Kalfas en collega's een systematische review en meta-analyse uit, gepubliceerd in *JAMA Psychiatry*.¹

De auteurs includeerden 50 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken naar onttrekkingsverschijnselen tijdens de afbouw van antidepressiva, met in totaal 17.828 deelnemers (gemiddelde leeftijd 44 jaar; 67% vrouw). Deelnemers kwamen overwegend uit Europa en de Verenigde Staten. Onttrekkingssymptomen werden 1 en 2 weken na stopzetting gemeten, zowel met de *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Scale* (DESS) als met individuele gerapporteerde negatieve effecten.

Stoppen met een antidepressivum leidde tot gemiddeld 1 extra ont-

trekkingssymptoom na 1 week, in vergelijking met stoppen met placebo of voortzetting van medicatie (gestandaardiseerd gemiddeld verschil: 0,31; 95%-BI: 0,23-0,39). De meest voorkomende klachten waren duizeligheid (incidentie 7,50%; risicoverschil 6,24%), misselijkheid (incidentie 4,11%; risicoverschil 2,90%), vertigo en nervositeit. Depressieve symptomen namen tijdens de eerste 2 weken niet toe in vergelijking met placebo, wat erop wijst dat onttrekkingsklachten zelden verward worden met depressieve terugval. De onderzoekers vonden verschillen tussen de middelen: (des)venlafaxine gaf

de meeste klachten (9,4% rapporteerde duizeligheid en 6,5% had last van misselijkheid), terwijl vortioxetine niet vaker dan placebo tot onttrekkings-symptomen leidde. Paroxetine, waarvan in de praktijk vaak wordt aangenomen dat het het lastigste middel is om te stoppen, gaf in 2,9% van de gevallen duizeligheidsklachten en in 0,6% misselijkheid.

De bevindingen laten zien dat onttrekkingsverschijnselen bij antidepressiva over het algemeen beperkt zijn. Omdat men in de meeste geïncludeerde onderzoeken de deelnemers maar 2 weken volgde, kan geen uitspraak worden gedaan over onttrekkingsverschijnselen op de langere termijn.

LITERATUUR

- 1 Kalfas M, Tsapekos D, Butler M, e.a. Incidence and nature of antidepressant discontinuation symptoms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2025; 82: 896-904.

PRAMIPEXOL EFFECTIEF ALS AUGMENTATIE BIJ THERAPIERESISTENTE DEPRESSIE

Een belangrijk symptoom bij therapieresistente depressie is anhedonie: het onvermogen om vreugde te kunnen ervaren. Dopaminerge banen spelen bij anhedonie een centrale rol, maar deze worden vaak onvoldoende beïnvloed door conventionele serotonerge antidepressiva. Pramipexol, een dopamineagonist bekend uit de behandeling van de ziekte van Parkinson en restless-legs-syndroom, werd in eerdere kleine studies veelbelovend bevonden. In *Lancet Psychiatry* beschrijven Browning en collega's het potentieel van pramipexoladitie met een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie.¹

Volwassenen met therapieresistente unipolaire depressie (gemiddelde leeftijd 44,9 jaar; SD 14 jaar; 56% vrouwen) kregen gedurende 48 weken pramipexol (interventiegroep; n = 75) of placebo (controlegroep; n = 75) als toevoeging aan hun bestaande antidepressivum. De gemiddelde dosis pramipexol in de interventiegroep was 2,3 mg. Deelnemers vulden bij aanvang (basismeting) en vanaf 12 weken elke 4 weken de vragenlijst QIDS-SR₁₆ in. Depressieve klachten namen af in beide onderzoeksgroepen. Na 12 weken was

de ernst van de depressieve klachten in de interventiegroep significant meer gedaald dan in de controlegroep (verschil in QIDS-SR-score -3,9; 95%-BI: -5,4--2,5). De effectgrootte (d = 0,87) van pramipexol was aanzienlijk groter dan die van gangbare augmentatiestrategieën.

Tijdens de onderhoudsfase van 48 weken bleef de klachtenafname in de interventiegroep behouden. Het verschil in QIDS-SR-score was na 48 weken -2,02 (95%-BI: -3,73-0,31; p = 0,021). Bijwerkingen, vooral mis-

selijkheid en hoofdpijn, kwamen vaker voor bij de interventiegroep. 20% van de deelnemers met pramipexol stopte voortijdig, tegenover 5% van de controlegroep.

Door de duidelijk herkenbare bijwerkingen vond *functional unmasking* plaats: 50% van de controlegroep en 71% van de interventiegroep kon succesvol raden in welke groep zij waren ingedeeld. Dit kan tot het zogenaamde verwachtingseffect hebben geleid. Volgens de auteurs laat dit onderzoek zien dat augmentatie met pramipexol en andere dopaminerge medicijnen klinisch effectief lijkt te kunnen zijn. Wel is het belangrijk dat pramipexol beter te verdragen zou zijn.

LITERATUUR

- 1 Browning M, Cowen PJ, Galal, U, e.a. 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.

ESKETAMINE ALS MONOTHERAPIE EFFECTIEF BIJ THERAPIERESISTENTE DEPRESSIE

35% van de mensen met een depressie reageert onvoldoende op twee opeenvolgende behandelingspogingen met orale antidepressiva. Esketamineneusspray is reeds geregistreerd als augmentatie bij therapieresistente depressie. Janik en collega's onderzochten nu de werkzaamheid en veiligheid van esketamine als monotherapie in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial en rapporteerden hun bevindingen in *JAMA Psychiatry*.¹

De onderzoekers selecteerden 378 volwassenen met therapieresistente depressie (gemiddelde leeftijd 45,4 jaar; 61,1% vrouwen) in 51 poliklinische behandelcentra in de Verenigde Staten. Na het afbouwen en minimaal 2 weken stopzetten van de antidepressivabe-handeling werden zij gerandomiseerd naar esketamine 56 mg (n = 86), esketamine 84 mg (n = 95) of placebo (n = 197). De esketamine werd, gedurende 4 weken, tweemaal per week nasaal toegediend. Aansluitend konden alle patiënten ervoor kiezen om de

behandeling voort te zetten tijdens een openlabelfase van 12 weken.

De gemiddelde symptoomafname, gemeten met de *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), was na 4 weken significant groter in de esketaminegroepen (verschil in MADRS-score -5,1; 95%-BI: -7,91--2,33 bij 56 mg en -6,8; 95%-BI: -9,48--4,07 bij 84 mg). De effectgroottes waren respectievelijk 0,48 en 0,63. Het effect was 24 uur na de eerste dosis al significant zichtbaar en bleef gedurende de rest van de behandeling behouden. De respons- en remissiecijfers waren

in beide esketaminegroepen duidelijk hoger dan bij placebo, met een NNT voor respons van 6-7.

De esketaminegroepen kregen last van misselijkheid, dissociatie, duizeligheid en hoofdpijn. Deze bijwerkingen waren licht en kortdurend van aard. Beperkingen waren dat alleen patiënten zonder psychiatrische of medische comorbiditeit mee mochten doen en de raciale en etnische diversiteit beperkt was.

Esketamine als monotherapie kan een effectieve en snelwerkende behandeloptie bij therapieresistente depressie zijn. De onderzoekers raden de 84 mg-dosis aan als begindosis bij monotherapie.

LITERATUUR

- 1 Janik A, Qui, X, Lane R, e.a. Esketamine Monotherapy In Adults With Treatment-Resistant Depression – A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2025; 82: 877-87.

GEVOLGEN VAN TRAUMATISCHE JEUGDERVARINGEN VERSCHILLEN TUSSEN VROUWEN EN MANNEN

Ingrijpende gebeurtenissen – zoals mishandeling, verwaarlozing en gezinsdisfunctie – zijn bekende risicofactoren voor depressie en angststoornissen. Vrouwen rapporteren gemiddeld meer en andere typen ingrijpende gebeurtenissen dan mannen. Inzicht in mogelijke genderverschillen kan helpen verklaren waarom depressie vaker voorkomt bij vrouwen. Zhu en collega's onderzochten deze verschillen in een systematische review en meta-analyse van 42 observatieve studies, gepubliceerd in *Journal of Affective Disorders*.¹

Met een *random-effects*model werden gepoolde oddsratio's (OR) berekend voor vrouwen en mannen afzonderlijk, en vervolgens de ratio van deze OR's (*women-to-men ratio of ORs*; ROR) om genderverschillen te beoordelen. De resultaten lieten zien dat zowel mannen als vrouwen een hogere kans op depressie hebben naarmate zij meer ingrijpende gebeurtenissen hebben meegemaakt. Voor depressie werd één

significant genderverschil gevonden: bij blootstelling aan pesten was het verband zwakker bij vrouwen dan bij mannen (ROR = 0,86). Dit sluit aan bij eerder onderzoek dat suggereert dat jongens kwetsbaarder zijn voor depressieve symptomen na pesten, mogelijk door verschillen in copingstrategieën en sociale steun. Voor angst werden enkele aanvullende verschillen gevonden, waaronder

sterkere associaties bij mannen dan bij vrouwen na emotionele mishandeling, seksueel misbruik en gevangenschap van een familielid.

De bevindingen ondersteunen het belang van gendersensitieve benaderingen in onderzoek, preventie en behandeling van depressie, en pleiten voor verder onderzoek naar de onderliggende biologische, psychologische en sociale mechanismen.

LITERATUUR

- 1 Zhu S, Cheng S, Liu W, e.a. Gender Differences In The Associations Of Adverse Childhood Experiences With Depression And Anxiety: A Systematic Review And Meta-Analysis. *J Affect Dis* 2025; 378: 47-57.

Suzanne Stougie, wetenschapsredacteur