

Behandeling van therapieresistente primaire depressie

H.M.VAN PRAAG

Depressies die op behandeling met de thans gangbare antidepressiva – lang genoeg en in adequate dosering toegediend – onvoldoende reageren, worden therapieresistente depressies genoemd. Thase en Rush stellen voor van therapieresistente depressie te spreken als 1 antidepressivum heeft gefaald en van therapierefractaire depressie indien dit geldt voor 2 antidepressiva uit verschillende farmacologische groepen.¹ Deze definities houden in dat onderdosering – hetzij door overmatige voorzichtigheid van de arts, hetzij door therapieontrouw van de patiënt – en voortijdig staken van de behandeling oorzaken kunnen zijn van een onvoldoende respons (en vaak zijn ze dat ook). Men kan in deze gevallen van pseudo-resistentie spreken.

Globaal kan men zeggen dat er sprake is van onderdosering indien de maximumdosering die is voorgescreven door de fabrikant niet wordt bereikt. Deze definitie moet worden gerelativeerd omdat in de praktijk factoren als de leeftijd van de patiënt, diens gezondheidstoestand en additionele medicaties de maximale dosering mede bepalen. Voor het begrip 'adequate dosis' bestaat geen algemeen geldende regel.¹ Voor een subgroep van de tricyclische antidepressiva (TCA's) is er een verband tussen de bloedspiegel en de therapeutische werking aangetoond (imipramine, desipramine, nortriptyline). Als de toestand van de patiënt bij behandeling met dergelijke verbindingen in de gangbare dosering niet verbetert, zouden bloedspiegelbepalingen aangewezen kunnen zijn.²⁻⁴ Bij behandeling met monoamineoxidase (MAO)-remmers zou in deze omstandigheden meting van de graad van MAO-remming kunnen worden overwogen.⁵ In de dagelijkse praktijk is echter niet aangetoond dat gebruik van dergelijke bepalingen de behandelingsuitkomsten belangrijk verbetert.^{1 6-8}

Er is sprake van een inadequate behandelingsduur wanneer een patiënt, in het geval van uitblijven van enigerlei verbetering, korter dan 4 weken is behandeld met de maximaal aanbevolen dosering en wanneer een patiënt, in het geval van enigerlei verbetering, korter dan 6 weken met die dosering is behandeld.⁹

Van een suboptimale respons op antidepressiva spreekt men indien de behandeling niet tot een asymptomatische toestand leidt, van een onvoldoende respons indien een symptoomreductie van tenminste 50% uitblijft (gemeten met bijv. de 'Hamilton-depressieschaal').

In dit artikel ga ik uit van die gevallen waarin de diag-

SAMENVATTING

- Therapieresistente depressies zijn depressies die onvoldoende reageren op behandeling met de gangbare antidepressiva, lang genoeg en in adequate dosering toegediend.
- Wanneer tricyclische antidepressiva of selectieve serotonineheropnameremmers onvoldoende effectief zijn, kan een augmentatiestrategie worden toegepast. Middelen die een versterkend effect op de medicatie hebben zijn lithium en mogelijk liothyronine (trijoodthyronine).
- Bij geen of onvoldoende behandelingsresultaat kan men overgaan op toediening van monoamineoxidaseremmers.
- Tenslotte kan bij patiënten met een vitale depressie elektroconvulsiebehandeling worden toegepast.
- Wanneer bij depressie aanwijzingen bestaan voor persoonlijkheidsstoornissen en (of) stressvolle levensomstandigheden, zijn behalve antidepressiva ook psychologische interventie en psychosociale maatregelen aangewezen.

nose 'depressie' juist is en waarin de depressie primair is en niet het gevolg van een lichamelijke aandoening of een niet-affectieve psychiatrische aandoening. Secundaire depressies blijken vaak chronisch te verlopen.^{10 11} Het is echter onzeker of dit samenhangt met het type depressie, met inadequate behandeling van de depressie en (of) van de primaire aandoening,¹² of met krachtige depressogene factoren die zijn opgeroepen doordat behandeling van de primaire aandoening ontbreekt of faalt. De groep van de bipolaire stemmingsstoornissen blijft hier onbesproken.

Het is typerend voor de centrale plaats die antidepressiva thans innemen bij de depressiebehandeling dat psychologische interventies niet zijn opgenomen in de definitie van therapieresistente depressie. Ik kom hier later op terug.

TYPEN VAN THERAPIERESISTENTIE

Ik onderscheid 4 typen van behandelingsresistentie.

De thans gangbare antidepressiva zijn ineffectief

De thans gangbare antidepressiva zijn grosso modo de TCA's en de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's). Van de TCA's worden in het bijzonder imipramine en clomipramine veelvuldig voorgeschreven. Qua therapeutische werkzaamheid zijn beide groepen bij benadering gelijkwaardig, ofschoon TCA's een lichte voorsprong lijken te hebben bij ernstige (vitale) depressies,¹³ terwijl de SSRI's wat bijwerkingen en toxiciteit betreft in het voordeel zijn vergeleken met de TCA's. Vooral de anticholinerge bijwerkingen van TCA's, zoals droge mond, wazig zien en bemoeilijkte mictie, worden als hinderlijk ervaren.

De fysieke toestand en de leeftijd van de patiënt (van invloed op de kans op bijwerkingen) en de ernst van de depressie bepalen in belangrijke mate of de behandeling met een TCA of een SSRI zal worden begonnen.

Wanneer de behandeling met een TCA of SSRI onvoldoende succes heeft geboekt, gaat men over op een vertegenwoordiger van de andere groep.¹⁴⁻¹⁵ Het heeft geen zin een ander middel uit de reeds toegepaste categorie te proberen.¹ Intolerantie voor één SSRI betekent echter niet dat intolerantie bestaat voor de hele groep.¹⁶

Wanneer noch met een TCA, noch met een SSRI succes is behaald, kan een behandeling met een (niet-selectieve) MAO-remmer worden overwogen.¹⁷⁻¹⁹ Sommige patiënten met een TCA-resistente depressie vertonen hierop een goede reactie. Over patiënten met een SSRI-resistente depressie zijn er dienaangaande onvoldoende gegevens. Ook van niet-selectieve MAO-remmers zijn positieve effecten vermeld.²⁰

Kortgeleden zijn er enkele nieuwe antidepressiva geïntroduceerd (venlafaxine en mirtazapine) die, net als de meeste TCA's, in cerebra zowel de serotonerge als de noradrenerge activiteit aanzetten, maar dit doen op een veel selectievere manier dan de oudere middelen. Het zijn werkzame antidepressiva, die echter nog niet onderzocht zijn op hun effectiviteit bij patiënten die therapieresistentie vertonen voor TCA's en (of) SSRI's.

De thans gangbare antidepressiva zijn in essentie effectief, maar behoeven versterking

De zogenoemde augmentatiestrategie (versterking van de behandeling) is uitgevoerd met verschillende verbindingen.

Lithium. Toevoeging van lithium aan de behandeling is de best onderzochte van de augmentatiebehandelingen, althans bij ambulante patiënten. In tenminste 6 gecontroleerde onderzoeken is van lithium een potentiërend effect aangetoond bij patiënten van wie de depressie niet of niet voldoende op TCA's reageerde.¹⁻²¹ Er werden doseringen toegepast van 600-1200 mg/dag en er werd gestreefd naar een bloedspiegel van 0,4-0,8 mmol/l. Het percentage patiënten dat een respons op lithium-augmentatie vertoont, varieert van onderzoek tot onderzoek, maar een respons van 50% bij patiënten die tenminste 4 weken op deze wijze worden behandeld lijkt een redelijke schatting.¹

Het effect van lithium bij patiënten met een SSRI-resistente depressie is minder goed onderzocht, maar de eerste (gecontroleerde) observaties zijn positief. De therapeutische werkingen werden gepotentieerd, de bijwerkingen niet.²²

Er zijn aanwijzingen dat vooral de serotonine (5-hydroxytryptamine (5-HT))-agonistische activiteit van lithium een rol speelt bij het augmentatief vermogen.

Liothyronine. Liothyronine (trijoodthyronine, T₃) was gedurende een aantal jaren tamelijk populair als potentiërend adjuvans van antidepressiva,²³ maar wordt thans overschaduwed door lithium. Het aantal gecontroleerde onderzoeken met T₃ is te klein voor definitieve conclusies.²⁴ Het lijkt waarschijnlijk dat T₃ (25-50 µg/dag) effect sorteert bij 25-50% van de TCA-resistente depressies,

maar er zijn enkele onderzoeken waarin toevoeging van T₃ aan de therapie niet effectiever werd bevonden dan lang voortgezette behandeling met een TCA alleen.²⁵ T₃ zou als adjuvans even werkzaam zijn als lithium. De aanvankelijke claim dat het antidepressieve effect van TCA's door T₃ versneld wordt, is niet bevestigd. De werking van levothyroxine (tetrajoodthyronine, T₄) en van thyreoïdstimulerend hormoon (TSH) is onvoldoende onderzocht. Het effect van T₃ bij patiënten met een SSRI-resistente depressie is onbekend.

In gevallen van depressie gecombineerd met lichte hypothyreoïdie berust het T₃-effect vermoedelijk op de vermindering van de deficiëntie.²⁶ De potentiërende werking bij patiënten met een normale schildklierfunctie wordt toegeschreven aan toename van de gevoeligheid van 5-HT- en (of) noradrenalinereceptoren.²⁷⁻²⁸

SSRI's. In enkele ongecontroleerde onderzoeken is een groot potentiërend effect gevonden van SSRI's bij patiënten met een depressie die onvoldoende op een TCA had gereageerd. De resultaten van gecontroleerd onderzoek dient men af te wachten alvorens deze behandeling toe te passen.

5-HT_{1a}-receptorantagonisten. In 1994 rapporteerden Artigas et al. dat pindolol het effect van SSRI's versterkt en de werking ervan versnelt.²⁹ Pindolol blokkeert β-adrenerge autoreceptoren en 5-HT_{1a}-autoreceptoren. Aan de laatstgenoemde werking wordt het SSRI-potiërende effect toegeschreven. De replicatieonderzoeken die tot dusverre verricht zijn, lijken de oorspronkelijke waarnemingen te bevestigen.³⁰ Dit belooft een van de interessantste, want best gefundeerde, augmentatiestrategieën te worden. Ze blijve echter voorlopig voorbehouden aan specialisten.

Andere synergisten. Verschillende andere verbindingen zijn toegepast om het effect van antidepressiva te potentiëren, zoals 5-HT-precursors, 5-HT_{1a}-agonisten en bromocriptine. De waarnemingen zijn echter klein in aantal en (of) ongecontroleerd en laten geen conclusies toe.

Augmentatiestrategieën voor MAO-remmers. De enige augmentatiestrategie voor MAO-remmers die enige malen in gecontroleerde onderzoeken werkzaam is bevonden, is die waarbij de 5-HT-precursor tryptofaan wordt toegevoegd.^{31,32} Het gevaar van een dergelijke combinatiebehandeling is overactivering van het 5-HT-systeem met verschijnselen van het zogenaamde 5-HT-syndroom. Dit syndroom wordt gekenmerkt door gedragsymptomen (zoals rusteloosheid en verwardheid), motorische verschijnselen (zoals myoklonieën, hyperreflexie en hypertonie) en autonome symptomen (zoals koorts, braken en diarree). Vanwege hetzelfde gevaar onthoude men zich van een combinatie van MAO-remmers en SSRI's.

Er zijn potentiërende effecten van lithium en T₃ op MAO-remmers gevonden, maar er zijn alleen open onderzoeken hiernaar verricht.

De thans beschikbare antidepressiva zijn niet effectief, maar de depressie is toegankelijk voor andere biologische behandelingsmethoden

Wanneer een depressie niet op antidepressiva reageert en ook augmentatiestrategieën ineffectief blijken, moet

elektroshockbehandeling worden overwogen. Deze behandeling is alleen aangewezen bij het syndroom van de vitale (of melancholische) depressie.

De effectiviteit van deze behandeling is groot,³² de kans op ernstige bijwerkingen gering.³³⁻³⁸ Aangezien het regelmatig voorkomt dat vitale depressies niet of niet volledig reageren op behandeling met antidepressiva, valt het te betreuren dat deze behandeling slechts op een klein aantal plaatsen in ons land beschikbaar is. Beperkte beschikbaarheid leidt tot onvoldoende utilisatie. Sterke uitbreiding van het aantal behandelingsmogelijkheden is dan ook aangewezen, maar dient wel gebonden te zijn aan een officieel te erkennen opleiding voor elektroconvulsiebehandeling.

De rol van psychologische interventies bij depressies die niet of onvoldoende reageren op biologische behandelingsmethoden (psychofarmaca, elektroconvulsie therapie). In veel gevallen gaan aan depressies psychotraumatische ervaringen vooraf of heeft de depressieve patiënt langdurig onder psychische druk gestaan. De precieze samenhang tussen het complex stressor-persoonlijkheidsstructuur-stressverschijnselen aan de ene kant en het optreden van depressieve verschijnselen aan de andere is nog niet duidelijk. Dat er een oorzakelijk verband bestaat, is echter hoogst aannemelijk. Dit impliceert dat bij depressieve patiënten die tevens persoonlijkheidsstoornissen vertonen en (of) onder psychische druk staan, behalve antidepressiva ook psychologische interventies aangewezen zijn, gericht op versterking van het psychische weerstandsvermogen en op vermindering van psychosociale druk.

Verskillende typen observaties steunen dit standpunt. Zo is aangetoond dat het effect van antidepressiva zwakker is bij patiënten met dan bij patiënten zonder persoonlijkheidsstoornissen.³⁷ Bovendien zijn residuele symptomen van depressie succesvol bestreden met psychologische-interventiemethoden, zoals cognitieve (gedrags)therapie en interpersoonlijke therapie.³⁸ Residuele symptomen zijn frequent, ook bij patiënten die, formeel, succesvol met antidepressiva behandeld zijn, dat wil zeggen bij wie de aanvankelijke score op de 'Hamilton-depressieschaal' met tenminste 50% is gedaald.^{12, 39} Een laatste aanwijzing voor het belang van psychologische interventies bij de behandeling van depressies is het significante verband dat is gevonden tussen een chronisch verloop van depressie en factoren zoals een problematische jeugd en relationele problemen op latere leeftijd.⁴⁰

Wanneer er bij depressie aanwijzingen bestaan voor persoonlijkheidsstoornissen en (of) stressvolle levensomstandigheden, zijn dus behalve antidepressiva ook psychologische interventie en psychosociale maatregelen aangewezen.⁴¹ Het behandelingsresultaat wordt hierdoor verbeterd, terwijl er tevens aanwijzingen bestaan dat de kans op een recidief wordt verkleind.⁴²

De depressie is niet gevoelig voor de thans beschikbare biologische behandelingsmethoden (psychofarmaca, elektroconvulsie therapie)

In die gevallen waarbij persoonlijkheidsstoornissen kunnen worden aangetoond en (of) de levenssituatie van de

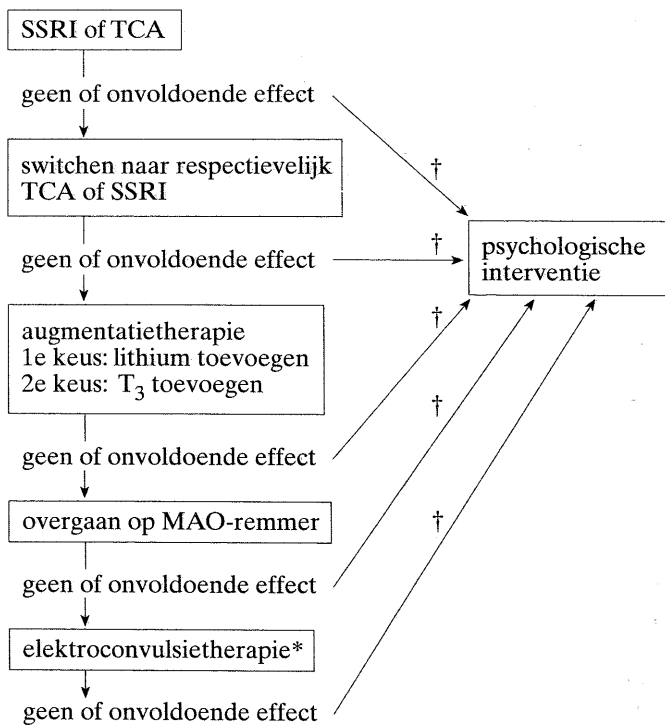
patiënt problematisch is, zijn psychologische interventies en (of) psychosociale maatregelen aangewezen.

Het is aannemelijk dat ook voor depressies die refractair zijn voor de thans gangbare biologische behandelingsvormen psychofarmaca zullen worden ontwikkeld. Bij gestoord gedrag en beleven, van welke aard dan ook, zijn er immers gestoorde hersenfuncties. De neuronale stoornissen gaan aan de gedrags- en beleevingsstoornissen vooraf en zijn hiervoor een conditio sine qua non.⁴³ Op haar beurt wordt de cerebrale ontregeling, die aan gestoord gedrag en beleven ten grondslag ligt, geïnduceerd door een complex van factoren dat deels biologisch, deels psychologisch van aard is. Het inzicht in de biologische determinanten van de stemmingsregulatie neemt geleidelijk aan toe en hiermee de kans op de ontwikkeling van nieuwe antidepressieve principes.

BEHANDELSTRATEGIE

Wanneer een depressie niet of onvoldoende gereageerd heeft op een SSRI en vervolgens op een TCA, of vice versa, toegediend in adequate dosering en over een voldoende lange periode, is een augmentatiestrategie aangewezen (tabel). Lithium is hierbij de eerste keus, T₃ de tweede, omdat deze strategie minder goed is onderzocht. Het is niet bekend of de ene synergist werkzaam

Behandelstrategie bij patiënten met een therapieresistente primaire depressie: SSRI = selectieve serotonineheropname-remmer; TCA = tricyclisch antidepressivum; T₃ = liothyronine (trijoodthyronine); MAO = monoamineoxidase; * = elektroconvulsie therapie alleen als het om een vitale depressie gaat; † = in alle fasen van de behandeling kan (tevens) psychologische interventie zijn aangewezen als een gestoorde persoonlijkheidsstructuur en (of) psychotraumatische ervaringen de depressie mede hebben geluxeed.



kan zijn als de andere heeft gefaald. Augmentatie met een presynaptisch aangrijpende 5-HT_{1a}-receptorantagonist is een theoretisch interessante en veelbelovende methode, maar het is nog te vroeg om haar algemeen in de praktijk toe te passen.

Blijft effect ook na augmentatie uit, dan dient men deze behandeling te staken en een MAO-remmer voor te schrijven. De selectieve MAO-remmers zijn in de praktijk gemakkelijker te hanteren dan de klassieke middelen, maar van de laatstgenoemde medicamenten is in meer onderzoeken aangetoond dat ze effectief kunnen zijn bij patiënten met een TCA-refractaire depressie. Hun effectiviteit bij SSRI-resistente depressie is onvoldoende onderzocht.

Elektroconvulsiebehandeling worde toegepast wanneer farmacologische behandeling geen effect heeft gehad en er sprake is van een vitale depressie. Wanneer de elektroconvulsie therapie effectief zal zijn, is dit gewoonlijk merkbaar na 4-5 behandelingen, dus na 2-3 weken. Er kunnen klinische redenen bestaan om de depressieve toestand zo snel mogelijk te doorbreken (bijvoorbeeld suïcidaliteit, psychotische verschijnselen, grote psychische druk) of maatschappelijke redenen. In die gevallen moet de elektroconvulsiebehandeling in een vroeger stadium van het beslissingstraject worden toegepast.

Psychologische interventies zijn in alle fasen van de behandeling aangewezen indien er aanwijzingen bestaan dat het complex van gestoorde persoonlijkheidsstructuur en (of) psychotraumatische ervaringen de depressie mede heeft geluxeed. Het uiteindelijke behandelingsresultaat wordt hierdoor verbeterd en de verwachting van een preventief effect is gewettigd. Cognitieve (gedrags)therapie en interpersoonlijke psychotherapie zijn in dezen werkzaam bevonden. Psychodynamische behandelingsvormen (dat zijn behandelingen die berusten op het verschaffen van inzicht in psychologische invloeden die de persoonlijkheidsontwikkeling lijken te hebben gestoord) worden veelvuldig toegepast, maar zijn veel minder onderzocht.

Psychotherapie en farmacotherapie zijn complementair, niet tegengesteld. Indien geschikte methoden voorhanden zijn, moeten beide in combinatie worden toegepast.^{44 45}

ABSTRACT

Treatment of refractory primary depression

- Refractory depressions are depressions that respond insufficiently to treatment with the standard antidepressants, given long enough and in adequate dosage.
- If tricyclic antidepressants or selective serotonin reuptake inhibitors are insufficiently efficacious, an augmentation strategy may be applied. Drugs with a reinforcing effect on antidepressant medication are lithium and possibly liothyronine (triiodothyronine).
- If the results are nil or insufficient, administration of MAO inhibitors may be resorted to.
- Finally, electroconvulsive treatment may be administered to patients with a vital depression.
- If in depression there are indications of personality disorders

and/or stressful life situations, treatment should comprise not only antidepressants but also psychological intervention and psychosocial measures.

LITERATUUR

- 1 Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. Psychopharmacology: the fourth generation of progress. New York: Raven Press, 1995:1081-97.
- 2 Preskorn SH. Tricyclic antidepressants: the whys and hows of the therapeutic drug monitoring. J Clin Psychiatry 1989;50:34-42.
- 3 Veeffkind AH, Commenee JLL van, Broekema WJ. Serumspiegels van psychofarmaca. Tijdschrift voor Psychiatrie 1993;35:242-53.
- 4 Moleman P, Bruyn JA, Tulen JHM. Het nut van bepalingen van bloedspiegels van antidepressiva in de klinische praktijk. Tijdschrift voor Psychiatrie 1996;38:16-291.
- 5 Robinson DS, Nies A, Ravaris CL, Ives JO, Bartlett D. Clinical pharmacology of phenelzine. Arch Gen Psychiatry 1978;35:629-35.
- 6 Guscott R, Grof P. The clinical meaning of refractory depression: a review for the clinician. Am J Psychiatry 1991;148:695-704.
- 7 Honig A, Praag HM van. Serumspiegels van antidepressiva. Tijdschrift voor Psychiatrie 1993;35:428-30.
- 8 Honig A, Praag HM van. Serumspiegels van tricyclische antidepressiva revisited. Tijdschrift voor Psychiatrie 1996;38:340-2.
- 9 Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Ocepek-Welikson K, Taylor BP, Nunes E, et al. Chronological milestones to guide drug change. When should clinicians switch antidepressants? Arch Gen Psychiatry 1996;53:785-92.
- 10 Akiskal HS. Factors associated with incomplete recovery in primary depressive illness. J Clin Psychiatry 1982;43:266-71.
- 11 Keller MB, Klerman GL, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Taylor J. Long-term outcome of episodes of major depression. Clinical and public health significance. JAMA 1984;252:788-92.
- 12 Fava GA. The concept of recovery in affective disorders. Psychother Psychosom 1996;65:2-13.
- 13 Perry PJ. Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. J Affect Disord 1996;39:1-6.
- 14 Peselow ED, Filippi AM, Goodnick P, Barouche F, Fieve RR. The short- and long-term efficacy of paroxetine HCl: B. Data from a double-blind crossover study and from a year-long trial vs imipramine and placebo. Psychopharmacol Bull 1989;25:272-6.
- 15 Beasley jr CM, Saylor ME, Cunningham GE, Weiss AM, Masica DN. Fluoxetine in tricyclic refractory major depressive disorder. J Affect Disord 1990;20:193-200.
- 16 Brown WA, Harrison W. Are patients who are intolerant to one SSRI intolerant to another? Psychopharmacol Bull 1992;28:253-6.
- 17 Nolen WA, Putte JJ van de, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, et al. Treatment strategy in depression. II. MAO inhibitors in depression resistant to cyclic antidepressants: two controlled crossover studies with tranylcypromine versus L-5-hydroxytryptophan and nomifensine. Acta Psychiatr Scand 1988;78:676-83.
- 18 Georgotas A, McCue RE, Hapworth W, Friedman E, Kim OM, Welkowitz J, et al. Comparative efficacy and safety of MAOIs versus TCAs in treating depression in the elderly. Biol Psychiatry 1986;21:1155-66.
- 19 McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EV, Ocepek-Welikson K, Rabkin JG, Quitkin FM, et al. A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. Am J Psychiatry 1993;150:118-23.
- 20 Nolen WA, Haffmans PMJ, Bouvy PF, Duivenvoorden HJ. Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression. A double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. J Affect Disord 1993;28:189-97.
- 21 Price LH. Lithium augmentation in tricyclic-resistant depression. In: Extein IL, editor. Treatment of tricyclic-resistant depression. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1989:49-79.
- 22 Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baettig D, Lambert S, et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. J Clin Psychopharmacol 1996;16:307-14.

- ²³ Prange jr AJ, Wilson IC, Rabon AM, Lipton MA. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. *Am J Psychiatry* 1969;126:457-69.
- ²⁴ Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:842-8.
- ²⁵ Gitlin MJ, Weiner H, Fairbanks L, Hershman JM, Friedfeld N. Failure of T₃ to potentiate tricyclic antidepressant response. *J Affect Disord* 1987;13:267-72.
- ²⁶ Howland RH. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1993;54:47-54.
- ²⁷ Prange AJ, Wilson IC, Rabon AM, Lipton AM. Enhancement of imipramine antidepressant effect by thyroid hormone. *Am J Psychiatry* 1969;126:457-69.
- ²⁸ Cleare AJ, McGregor A, Chambers SM, Dawling S, O'Keane V. Thyroxine replacement increases central 5-hydroxytryptamine activity and reduces depressive symptoms in hypothyroidism. *Neuroendocrinology* 1996;64:65-9.
- ²⁹ Artigas F, Perez V, Alvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors [letter]. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:248-51.
- ³⁰ Maes M, Vandoolaeghe E, Desnyder R. Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression. *J Affect Disord* 1996;41:201-10.
- ³¹ Jones JS, Stanley M. Serotonergic agents in the treatment of refractory depression. In: Roose SP, Glassman AH, editors. *Treatment strategies for refractory depression*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1990:143-67.
- ³² Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S, et al. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry* 1996;153:985-92.
- ³³ Devanand DP, Verma AK, Tirumalasetti F, Sackeim HA. Absence of cognitive impairment after more than 100 lifetime ECT treatments. *Am J Psychiatry* 1991;148:929-32.
- ³⁴ Devanand DP, Dwork AJ, Hutchinson ER, Bolwig TG, Sackeim HA. Does ECT alter brain structure? *Am J Psychiatry* 1994;151:957-70.
- ³⁵ Rice EH, Sombrotto LB, Markowitz JC, Leon AC. Cardiovascular morbidity in high-risk patients during ECT. *Am J Psychiatry* 1994;151:1637-41.
- ³⁶ Zielinski RJ, Roose SP, Devanand DP, Woodring S, Sackeim HA. Cardiovascular complications of ECT in depressed patients with cardiac disease. *Am J Psychiatry* 1993;150:904-9.
- ³⁷ Duggan CF, Lee AS, Murray RM. Does personality predict long-term outcome in depression? *Br J Psychiatry* 1990;157:19-24.
- ³⁸ Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Canestrari R, Morphy MA. Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151:1295-9.
- ³⁹ Weissman MM, Kasl SV, Klerman GL. Follow-up of depressed women after maintenance treatment. *Am J Psychiatry* 1976;133:757-60.
- ⁴⁰ Brown GW, Moran P. Clinical and psychosocial origins of chronic depressive episodes. I. A community survey. *Br J Psychiatry* 1994;165:447-56.
- ⁴¹ Groot PA de. Consensus depressie bij volwassenen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1237-41.
- ⁴² Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:769-73.
- ⁴³ Praag HM van, Leijnse B. Die Bedeutung der Psychopharmakologie für die klinische Psychiatrie. *Systematik als notwendiger Ausgangspunkt*. *Nervenarzt* 1964;34:530-7.
- ⁴⁴ Praag HM van. Het complementaire aspect in de relatie tussen biologische en psychodynamische psychiatrie. Assen: Van Gorcum, 1968.
- ⁴⁵ Praag HM van. Pillen en praten. Een schijn-tegenstelling in de psychiatrie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1979;123:1557-62.

Aanvaard op 6 mei 1997

De pathogenese van preëclampsie

E. VAN BEEK EN L.L.H. PEETERS

Zwangerschap wordt in bijna 10% van de gevallen gecompliceerd door hoge bloeddruk.¹ Zwangerschapshypertensie is, naast sepsis, trombo-embolie en verbloeding, een belangrijke oorzaak van maternale sterfte. In de periode van 1988 tot 1992 veroorzaakte zwangerschapshypertensie in Nederland 13 van de in totaal 66 gerapporteerde gevallen van moederlijke sterfte (20%).² Doordat zwangerschapshypertensie kan leiden tot intra-uteriene groeivertraging en een iatrogene partus praematurus, is deze aandoening eveneens een belangrijke oorzaak van perinatale morbiditeit en mortaliteit. Classificaties van zwangerschapshypertensie zijn gemaakt door de Wereldgezondheidsorganisatie, het American College of Obstetricians and Gynecologists, de International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy en de US National Institutes of Health Working Group on Hypertension in Pregnancy.¹ In ta-

SAMENVATTING

- In de pathogenese van preëclampsie lijkt placentaire ischemie, veroorzaakt door een gestoorde placentatie, centraal te staan. De placentaire functiestoornis leidt tot een gegeneraliseerde endotheelceldisfunctie, die aanleiding geeft tot de ontwikkeling van hypertensie, proteïnurie, oedeem, trombocytopenie en hypoperfusie van vooral de lever en de nieren.
- Het verband tussen placentaire ischemie en endotheelceldisfunctie zou kunnen bestaan uit een toxische circulerende 'factor X' en uit de multifactoriële oorzaak van gestoorde placentatie.
- Het is mogelijk dat een deficiënte ontwikkeling van de immunologische tolerantie ten tijde van de trofoblastinvasie via een geactiveerd immuunsysteem resulteert in een gestoorde placentatie. Genetische predispositie, al dan niet in combinatie met vaataandoeningen bij de moeder, zou een modulerende factor kunnen zijn in dit proces.
- De recentelijk aangetoonde latente afwijkingen in de stolingscascade, in de stofwisseling (leidende tot trombofilie) en in de volumehomeostasis bij vrouwen met preëclampsie in het verleden wijzen op een belangrijke rol van vasculair gemeedeerde factoren in de pathogenese van preëclampsie.

Academisch Ziekenhuis, afd. Obstetrie en Gynaecologie, Maastricht. E. van Beek, assistent-geneeskundige; dr. L.L.H. Peeters, gynaecoloog. *Correspondentieadres:* E. van Beek, Sint Joseph Ziekenhuis, afd. Obstetrie en Gynaecologie, Postbus 7777, 5500 MB Veldhoven.