

Prevalentie en herkenning van bipolariteit bij patiënten met een therapieresistente depressieve stoornis; een systematische review

G.G.H. VAN DER LINDEN, M.W.H. LOCHMANN VAN BENNEKOM, J. SPIJKER

- ACHTERGROND** Volgens diverse studies is er mogelijk een associatie tussen therapieresistentie bij unipolaire depressie en een niet herkende bipolaire spectrumstoornis (BSS). Als dat zo is, heeft dat gevolgen voor behandeling.
- DOEL** Een overzicht geven over de prevalentie en herkenning van BSS bij therapieresistente depressies (TRD).
- METHODE** Literatuuronderzoek via PubMed naar de prevalentie van BSS bij TRD en naar klinische kenmerken die kunnen wijzen op een bipolaire depressie.
- RESULTATEN** Wij vonden 3 artikelen waarin men de prevalentie van BSS bij TRD onderzocht. Deze beschreven dat 26-47% van de patiënten met een TRD een onderliggende BSS heeft. Wij vonden 5 crosssectionele studies die klinische kenmerken beschrijven die voorspellend zijn voor BSS bij patiënten met een ernstige depressie, namelijk een positieve familieanamnese voor BSS, jonge leeftijd bij de eerste depressieve episode, groter aantal recidieven en atypische kenmerken.
- CONCLUSIE** Er lijkt een associatie te zijn tussen TRD en het hebben van een onderliggende BSS. Gericht onderzoek op specifieke klinische kenmerken kan helpen om BSS bij TRD op te sporen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)2, 104-111

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, klinische kenmerken, prevalentie, therapieresistente depressie



ARTIKEL



Ernstige depressie is een sterk invaliderende aandoening, wereldwijd de vierde oorzaak van ziektebelasting (Murray & Lopez 1996), en is verantwoordelijk voor 12% van *years lived with disability* (YLD) (Ustün e.a. 2004). Ondanks de beschikbaarheid van meerdere therapeutische opties voor depressie, zoals antidepressiva, psychotherapie en elektroconvulsieve therapie, komt therapieresistentie vaak voor (Keller 2005). Volgens het STAR*D-onderzoek reageert ongeveer 33% van de patiënten met een depressie niet of onvoldoende op meerdere stappen van behandeling (Rush e.a. 2006). Een depressie kan zodoende chronisch, maar ook therapieresistent worden.

Deze termen worden in de literatuur soms door elkaar gebruikt, maar therapieresistente depressie (TRD) moet niet verward worden met chronische depressie. Een depressie is chronisch als deze langer dan 2 jaar aanhoudt, maar hoeft dan niet therapieresistent te zijn als er nog geen of onvoldoende adequate behandelinterventies zijn toegepast. Verder worden in de literatuur meerdere definities gebruikt voor TRD, die meestal alleen betrekking hebben op biologische behandelinterventies. Dit bemoeilijkt de onderlinge vergelijkbaarheid van studies. Een veel gebruikte definitie voor TRD is: een niet succesvolle behandeling met ten minste twee adequaat uitgevoerde trials met verschillende antidepressiva (Keller 2005).

Vergeleken met patiënten met een ernstige depressie brengt TRD extra problemen met zich mee. Patiënten met een TRD blijven langduriger gebruikmaken van zorg, vaak met langdurige en intensieve polyfarmacie (Crown e.a. 2002). 17% van de mensen met een TRD heeft een suïcidepoging gedaan, tegenover 6% van de patiënten die een niet-TRD hebben (Mrazek e.a. 2014). Ook zijn deze patiënten meer beperkt op sociaal gebied en is er meer verzuim op het werk (Gaynes 2016). De directe en indirecte kosten voor patiënten met een TRD zijn bijna \$ 10.000 per jaar hoger dan voor patiënten met een niet-therapieresistente depressie (Mrazek e.a. 2014).

Een mogelijke reden voor therapieresistentie is een niet herkende bipolaire spectrumstoornis (BSS) bij deze groep patiënten (Manning e.a. 2002; Dilsaver & Akiskal 2005; Hirschfeld e.a. 2005; Sharma 2006; Muzina e.a. 2007; Angst e.a. 2011). Dit is van klinisch belang: het behandelbeleid bij een unipolaire depressie is immers anders dan bij een bipolaire depressie. Unipolaire stemmingsstoornissen worden farmacotherapeutisch behandeld met antidepressiva (Spijker e.a. 2013), deze zijn echter niet bewezen werkzaam bij een bipolaire depressie en kunnen zelfs een averechts effect hebben met omslag naar (hypo)manie of toename van stemmingswisselingen (Ghaemi e.a. 2004; Kupka e.a. 2015; Nasrallah 2015). Bij de behandeling van bipolaire depressies is er meer evidentie voor werkzaamheid van stemmingsstabilisatoren en sommige antipsychotica (Kupka e.a. 2015).

Het herkennen van een depressie als onderdeel van een BSS kan moeilijk zijn, omdat deze vaak begint met een depressie, depressieve episodens meestal overheersen qua frequentie en duur (Kupka e.a. 2015) en (hypo)manische episodens niet als zodanig ontdekt worden (Akkerhuis e.a. 2000). Dit kan (mede) verklaren waarom het gemiddeld 10 jaar duurt voor de diagnose bipolaire stoornis wordt gesteld (Drancourt e.a. 2013).

De behandeluitkomsten van patiënten met depressieve stoornissen zouden dus negatief beïnvloed kunnen worden door niet herkende BSS en daarmee kunnen leiden tot meer TRD. Meer kennis over de prevalentie van BSS (gedefinieerd als een stoornis binnen het bipolaire spectrum van de DSM-5) onder patiënten met een TRD en de mogelijkheden om een bipolaire depressie bij patiënten met de diagnose unipolaire depressie beter te herkennen zijn dan ook van groot klinisch belang.

DOEL

In dit artikel geven wij een overzicht van de literatuur waarin men de prevalentie van BSS onderzoekt bij vermeende therapieresistente unipolaire depressies. Ter aanvulling geven we een literatuuroverzicht over klinische

AUTEURS

GUUS VAN DER LINDEN, coassistent, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen. Thans: anios Interne geneeskunde, ETZ, Tilburg.

MARC LOCHMANN VAN BENNEKOM, psychiater, Pro Persona GGZ, Nijmegen.

JAN SPIJKER, psychiater, Pro Persona GGZ; Expertisecentrum Depressie, Nijmegen; bijzonder hoogleraar Chronische Depressie, Faculteit der Sociale Wetenschappen, Radboud Universiteit Nijmegen.

CORRESPONDENTIEADRES

Guus van der Linden, Pro Persona Expertisecentrum Depressie, Reinier Postlaan 6, 6525 GC Nijmegen.
E-mail: ggh.linden@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-9-2018.

kenmerken die bipolaire depressies van unipolaire depressies onderscheiden.

METHODE

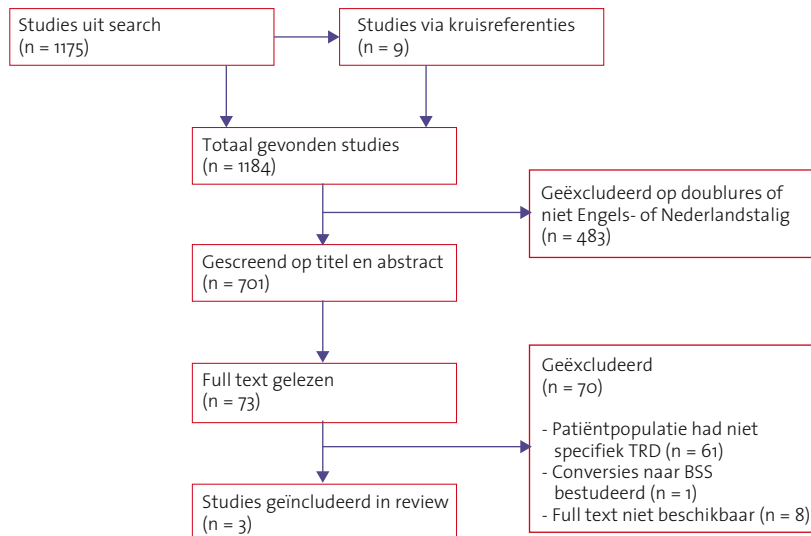
Wij verrichtten een literatuuronderzoek via PubMed. Wij zochten naar Engels- en Nederlandstalige artikelen, gepubliceerd tot april 2018, gericht op de prevalentie van niet herkende bipolaire stoornissen onder patiënten met een TRD. Wij gebruikten verschillende combinaties van de MeSH-termen 'depressive disorder', 'depressive disorder, treatment-resistant', 'bipolar disorder', 'drug resistance', 'diagnostic errors', 'epidemiology', 'diagnosis, differential', 'risk factors'. De gevonden artikelen werden op geschiktheid beoordeeld door de eerste auteur. Referenties van gevonden artikelen werden gescreend op aanvullende bruikbare publicaties. Er werden geen verdere beperkingen opgelegd.

Om de verschillende kenmerken tussen uni- en bipolaire depressies te bespreken gingen we vanuit dezelfde resultaten op zoek naar artikelen die dit beschreven.

RESULTATEN

We vonden 1184 studies, waarvan 701 in het Engels of Nederlands. Hiervan betroffen er 73 specifiek over prevalenties van BSS in verschillende populaties. Na screening van titel en abstract kwamen er 3 studies uit die zich richtten op de prevalentie van BSS bij TRD (zie **FIGUUR 1**).

Voor het literatuuroverzicht over onderscheidende klinische kenmerken tussen uni- en bipolaire depressies, maakten we gebruik van dezelfde 701 artikelen. Hiervan

FIGUUR 1 Stroomdiagram voor zoekstrategie

waren er 71 specifiek gericht op de klinische kenmerken die wijzen op BSS bij ernstige unipolaire depressie. Hiervan waren 5 studies relevant voor onze studie.

Prevalentie

In 3 cohortstudies keek men naar de prevalentie van BSS bij patiënten met een depressieve stoornis die adequaat met minstens 2 antidepressiva zijn behandeld met onvoldoende resultaat (Sharma e.a. 2005; Woo e.a. 2008; Li e.a. 2012; zie **TABEL 1**).

Sharma e.a. (2005) onderzochten in een prospectieve cohortstudie 61 patiënten met TRD, registreerden hypomane symptomen, en verzamelden aanvullende informatie (zoals familieanamnese). Na een jaar werd de diagnose opnieuw bepaald met behulp van een gestructureerd diagnostisch interview (*Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I Disorders*; SCID-I). Bij aanvang voldeed 35% en na een jaar follow-up 59% van de patiënten aan de criteria van een bipolaire stoornis.

De belangrijkste beperking van deze studie voor onze review is dat het primaire doel is om de conversie naar bipolaire stoornis te bepalen middels follow-up. Echter, de 35% die bij aanvang voldeed aan de criteria voor bipolaire stoornis kunnen we als misclassificatie beschouwen en dit percentage kunnen we meenemen in onze review.

Bij een grote retrospectieve cohortstudie van Li e.a. (2012) werden in 2000 en 2003 twee groepen patiënten met een unipolaire depressie ($n = 1485$, respectievelijk $n = 2459$) ingedeeld in een makkelijk en een moeilijk behandelbare groep. Moeilijk behandelbaar definieerden de auteurs als het niet reageren op twee of meer adequate behandelingen met antidepressiva. In de moeilijk behandelbare groep (2000: $n = 82$; 2003: $n = 263$) werd in 2000 bij 25,6% en in 2003 bij 26,6% van de patiënten de diagnose conform ICD-9-criteria omgezet in een bipolaire stoornis. Doordat de studie retrospectief is uitgevoerd middels databasegegevens, waren niet alle gegevens beschikbaar, in het bijzonder informatie over therapie en over diagnostiek. Laatstge-

TABEL 1 Studies met prevalentie van bipolaire spectrumsstoornis (BSS) bij wel en niet therapieresistente depressie (TRD en non-TRD)

	Sharma e.a. 2005	Li e.a. (2012) 2000*	Li e.a. (2012) 2003*	Woo e.a. 2008
Aantal patiënten (n)	61	82	263	68
Opzet	Prospectief	Retrospectief	Retrospectief	Retrospectief
Prevalentie BSS bij TRD	35%	25,6%	26,6%	47,1%

*Twee cohorten onderzocht: in 2000 en 2003.

noemde is deels ondervangen door de inclusiedrempel te verhogen, waarbij slechts patiënten geïncludeerd werden bij wie de diagnose door twee verschillende psychiaters was gesteld.

Woo e.a. (2008) onderzochten in een retrospectieve cohortstudie 281 patiënten met een depressie, verdeeld in een therapieresistente groep (n = 68) en een niet-therapieresistente groep (n = 213), die allen ten minste 6 maanden follow-up hebben gehad. Bij aanvang voldeed 47,1% van de patiënten in de therapieresistente groep aan de criteria van BSS. Na 6 maanden was de diagnose bij 26,5% in de therapieresistente groep omgezet in de diagnose bipolaire stoornis ($p < 0,001$). Ook van deze studie gebruikten we alleen de retrospectieve gegevens.

Klinische kenmerken

In de vijf studies die wij vonden, werd een aantal klinische kenmerken beschreven waarin een bipolaire depressie verschilt van een unipolaire depressie (zie **TABEL 2**). Deze studies betroffen dus patiënten met een ernstige, maar niet per se therapieresistente depressie.

In een crosssectionele studie (Rybakowski e.a. 2005) werden 880 patiënten vergeleken, van wie 61,2% een bipolaire depressie had en 38,2% een unipolaire depressie. Klinische kenmerken die significant vaker voorkwamen bij de groep patiënten met een bipolaire stoornis vergeleken met de groep met een ernstige unipolaire depressieve stoornis waren: een bipolaire stoornis in de familieanamnese, premorbide hyper- of cyclothyme persoonlijkheid, aanvang van de ziekte op leeftijd jonger dan 25 jaar, een doorge maakte postpartumdepressie bij vrouwen, psychotische depressie en een depressie met hypersomnie of hyperfagie. In de BRIDGE-studie onderzochten Angst e.a. (2011) ook de klinische kenmerken waarin de bipolaire depressie verschilt van een unipolaire depressie bij 5635 patiënten met een ernstige depressieve stoornis. Zij vonden een significante associatie met het voorkomen van (hypo)manie bij eerstegraads familieleden (OR: 3,8; $p < 0,001$) en meerdere depressieve episoden in de voorgeschiedenis. Verder vonden zij een associatie met (hypo)manische ontregeling bij antidepressivagebruik, een depressie met tevens hypomane kenmerken (gemengde kenmerken) en stoornis in middelengebruik.

TABEL 2 Studies naar risicofactoren voor bipolaire spectrumstoornis (BSS) bij patiënten bij wie initieel een depressieve stoornis gediagnosticeerd was; significantie berekend over oddsratio

Kenmerken	Rybakowski e.a. 2005	Angst e.a. 2011	Calabrese e.a. 2006	Akiskal & Benazzi 2006	Inoue e.a. 2015
Aantal patiënten (N)	880	5635	603	650	448
Risicofactor					
Positieve familieanamnese voor BSS	+++	+++	+	++	
Jonge leeftijd bij aanvang	++	*		++	+++
Atypische kenmerken	++ (hypersomnie, hyperfagie)			++	
Meer recidieven		+++ (≥ 2)		++ (≥ 5)	++ (\geq in afgelopen jaar)
Comorbiditeit		Middelenabusus*	Angst +		
Type depressie	Postpartum +++ Psychotisch +	Gemengde kenmerken*		Gemengde kenmerken ++	Gemengde kenmerken +++
Sociaal			'onvriendelijk' ++ justitiecontacten ++		

+++ = $p < 0,001$

++ = $p < 0,01$

+ = $p < 0,05$

*Significant verschil, maar p niet bekend.

Calabrese e.a. (2006) onderzochten 603 patiënten die behandeld werden voor een ernstige depressieve stoornis, die niet reageerde op ten minste één antidepressivum. 18,6% werd positief gescreend met de *Mood Disorder Questionnaire* (MDQ) voor BSS. Hierbij werden vijf significante voorspellers gevonden voor positieve screening: comorbide angststoornis (OR: 2,99; $p = 0,002$), patiënten werden vaker als 'onvriendelijk' ervaren (OR: 2,59; $p = 0,001$), initiële diagnose van depressie < 5 jaar geleden (OR: 2,48; $p = 0,001$), positieve familieanamnese voor bipolaire stoornis (OR: 2,02; $p = 0,010$) en problemen met justitie (OR: 1,74; $p = 0,026$).

Akiskal en Benazzi (2006) vergeleken klinische kenmerken bij 261 patiënten met een ernstige depressieve episode en 389 patiënten met een ernstige depressie in het kader van een bipolaire II-stoornis. Patiënten met een depressie in het kader van een bipolaire II-stoornis hadden significant vaker een positieve familieanamnese voor bipolaire stoornissen (OR: 4,4; $p < 0,01$), meer atypische kenmerken, zoals hypersomnie en hyperfagie (OR: 2,7; $p < 0,01$), meer dan 5 recidieven van ernstige depressie (OR: 2,6; $p < 0,01$), en een jongere leeftijd bij hun eerste depressieve episode (OR: 0,5; $p < 0,01$).

In een crosssectionele studie uit Japan (Inoue e.a. 2015) met 448 geïnccludeerde patiënten met een ernstige depressie werd gekeken naar de aanwezigheid van BSS. Vervolgens keken deze auteurs wat de groep patiënten met BSS onderscheidde van de patiënten met een unipolaire depressie. Zij vonden de volgende kenmerken significant vaker bij BSS: omslag naar (hypo)manie bij antidepressivagebruik (OR: 79,3; $p < 0,001$), depressie met gemengde kenmerken (OR: 17,8; $p < 0,001$), twee of meer stemmingsepisodes in het afgelopen jaar (OR: 5,9; $p = 0,003$) en leeftijd ten tijde van eerste manifestatie jonger dan 25 jaar (OR: 3,6; $p < 0,001$).

DISCUSSIE

Het voorkomen van BSS bij patiënten met een TRD is nog maar weinig onderzocht. Wij vonden 3 cohortstudies, met een totale populatie van 474 patiënten. In deze studies vond men een prevalentie van BSS van 26-47% in de groep patiënten die (vrij eenduidig) waren gedefinieerd als patiënten met TRD. De verschillen in de prevalentie van BSS kunnen verklaard worden door het toepassen van striktere (bipolaire stoornis) versus ruimere (bipolaire spectrumstoornissen) definities van bipolariteit in de studies.

Klinische aanknopingspunten voor differentiatie

Het klinisch beeld kan aanknopingspunten bieden bij de differentiatie tussen uni- en bipolaire depressies. De vijf crosssectionele studies die wij vonden, beschrijven een aantal kenmerken die significant vaker wijzen op BSS bij patiënten met een ernstige depressie. De opvallendste

hiervan is de positieve familieanamnese voor bipolaire stoornissen, die consistent in vier van de vijf studies significant vaker voorkomt. Ook wordt in de vier grootste van de vijf studies een jonge leeftijd van aanvang van de ziekte significant vaker gevonden. Verder worden een groter aantal recidieven, atypische kenmerken en bepaalde typen depressies (postpartumdepressie, psychotische depressie en depressie met gemengde kenmerken) significant vaker gevonden bij bipolaire depressies dan bij ernstige unipolaire depressies. Andere significante bevindingen staan beknopt samengevat in **TABEL 2**.

Belangrijk is nog de depressieve stoornis die gepaard gaat met gemengde kenmerken, een specificatie die met de introductie van de DSM-5 kan worden geclassificeerd. Hiervan is sprake als er bij een depressieve episode ten minste 3 van volgende 7 manische symptomen aanwezig zijn: verhoogde/expansieve stemming, grandiositeit, spreekdrang, gedachtevlucht, toegenomen activiteiten met grote kans op pijnlijke gevolgen, en verminderde slaapbehoefte. Hoewel hier dus per definitie geen sprake is van een bipolaire stoornis, is het toch belangrijk dit goed uit te vragen, omdat gemengde kenmerken (zeker in combinatie met een belaste familieanamnese voor bipolaire stoornissen) een risicofactor zijn voor een latere transitie naar een bipolaire stoornis.

Een expertgroep heeft op consensusbasis een richtlijn voorgesteld, waarin zij bij een depressieve episode met gemengde kenmerken adviseert het effect van antidepressiva nauwgezet te monitoren en bij onvoldoende of averechts resultaat alternatieve medicatie als stemmingsstabilisatoren en sommige 'atypische' antipsychotica te overwegen (Stahl e.a. 2017).

Bipolaire stoornissen worden gemiddeld pas na 10 jaar herkend, ten dele omdat de eerste episode in 40-60% van de gevallen een depressie is, maar ook omdat eerdere hypomane episodes vaak worden gemist (Suppes e.a. 2001; Drancourt e.a. 2013). Uit onze studie blijkt dat een niet-herkende BSS vaak een rol speelt bij TRD. Het is belangrijk een mogelijke BSS vroeg te herkennen bij een patiënt met een unipolaire depressie, zeker als die onvoldoende reageert op behandeling.

Meetinstrumenten

In de literatuur worden meetinstrumenten beschreven die nuttig kunnen zijn om op systematische wijze onder andere de eerdergenoemde klinische kenmerken in kaart te brengen. De MDQ (Hirschfeld 2002) en de *Hypomania Check List* (HCL-32) (Angst e.a. 2005) zijn screeningsinstrumenten die kunnen bijdragen om een bipolaire stoornis op te sporen onder patiënten met een TRD. Een ander potentieel interessant screeningsinstrument is de *Bipolarity Index* (BI; Sachs 2004). Dit is een door de clinicus in te vullen instru-

ment, waarbij gekeken wordt naar het verloop van de ziekte, symptomen, leeftijd bij aanvang, respons op behandeling en familieanamnese (Aiken e.a. 2015). Dit instrument is echter nog beperkt onderzocht (Mosolov e.a. 2014).

Beperkingen

Onze studie heeft enkele belangrijke beperkingen. Het aantal studies over de prevalentie van BSS bij patiënten met TRD is gering. De 3 gevonden studies zijn alle cohortstudies waarvan de meeste kleinschalig zijn. De totale onderzochte populatie bedraagt weliswaar 474 patiënten, maar dit komt vooral door de omvang van de studie van Li e.a. (2012).

In de zoekactie naar artikelen over klinische kenmerken die bruikbaar zijn om onderscheid te maken tussen een unipolaire en een bipolaire depressie bij patiënten met TRD vonden we enkel artikelen met patiënten met een ernstige, maar niet per se therapieresistente depressie. Onze bevindingen moeten dan ook in het licht van deze beperkingen worden beschouwd.

CONCLUSIE

Er zijn aanwijzingen dat BSS vaak voorkomt bij patiënten met een TRD (gedefinieerd als non-respons op minstens 2 adequate behandelingen met antidepressiva). De prevalentie van BSS bij TRD ligt tussen de 26-47%.

Voor de behandeling is het belangrijk deze patiënten met een niet herkende BSS te identificeren. Klinische kenmerken die vaker voorkomen bij bipolaire depressies, zoals een positieve familieanamnese voor bipolaire stoornissen, aantal recidieven, atypische kenmerken en jonge leeftijd bij de eerste depressieve episode, kunnen aan de identificatie van BSS bijdragen. Ook meetinstrumenten als de MDQ, HCL-32 en wellicht de BI kunnen hierbij nuttig zijn. Aanwezigheid van gemengde kenmerken bij een depressie kan eveneens wijzen op een BSS en vraagt om extra zorgvuldige monitoring van het behandelresultaat.

Meer kwalitatief goed onderzoek is nodig om het verband tussen BSS bij TRD te bevestigen. Dat zou zich kunnen richten op het tijdig herkennen van een miskende BSS bij TRD en bij depressieve stoornissen in het algemeen, en op de predictieve waarde die klinische kenmerken en screeningsinstrumenten als de MDQ, HCL-32 en BI hierbij hebben.

LITERATUUR

- Aiken CB, Weisler RH, Sachs GS. The Bipolarity Index: a clinician-rated measure of diagnostic confidence. *J Affect Disord* 2015; 177: 59-64.
- Akiskal HS, Benazzi F. The DSM-IV and ICD-10 categories of recurrent [major] depressive and bipolar II disorders: evidence that they lie on a dimensional spectrum. *J Affect Disord* 2006; 92: 45-54.
- Akkerhuis G, Vollebergh W, Kupka R, Nolen W. Vertraging in diagnostiek en behandeling van MDS-patiënten. In: Polikar L, Vollebergh W. De bipolaire stoornis. Een slecht herkend probleem. Utrecht: Trimbos-instituut; 2000.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003; 73: 133-46.
- Angst J, Adolfsson R, Bennazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, e.a. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord*. 2005; 88: 217-33.
- Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, Gamma A, e.a. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 791-8.
- Calabrese JR, Muzina DJ, Kemp DE, Sachs GS, Frye MA, Thompson TR, e.a. Predictors of bipolar disorder risk among patients currently treated for major depression. *Med Gen Med* 2006; 8: 38.
- Correa R, Akiskal H, Gilmer W, Nierenberg AA, Trivedi M, Zisook S. Is unrecognized bipolar disorder a frequent contributor to apparent treatment resistant depression? *J Affect Disord* 2010; Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, Ling D, Poret AW, Rush AJ, e.a. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 963-71.
- Dilsaver SC, Akiskal HS. High rate of unrecognized bipolar mixed states among destitute Hispanic adolescents referred for 'major depressive disorder'. *J Affect Disord* 2005; 84: 179-86.
- Drancourt N, Etain B, Lajnef M, e.a. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127: 136-44.
- Gaynes B. Assessing the risk factors for difficult-to-treat depression and treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 4-8.
- Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Baldessarini RJ. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 163-5.
- Hirschfeld RM. The Mood Disorder Questionnaire: A simple, patient-rated screening instrument for bipolar disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2002; 4: 9-11.
- Hirschfeld RM, Cass AR, Holt DC, Carlson CA. Screening for bipolar disorder in patients treated for depression in a family medicine clinic. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 233-9.

- Inoue T, Inagaki Y, Kimura T, Shirakawa. Prevalence and predictors of bipolar disorders in patients with a major depressive episode: The Japanese epidemiological trial with latest measure of bipolar disorder (JET-LMBP). *J Affect Disord* 2015; 174: 535-41.
- Keller MB. Issues in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 5-12.
- Kupka R, Goossens P, van Bendegem M, Daemen P, Daggenvoorde T, e.a. Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen. Utrecht: de Tijdstroom; 2015.
- Li CT, Bai YM, Huang YL, Chen YS, Chen TJ, Cheng JY, e.a. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 45-51.
- Manning JS, Ahmed S, McGuire HC, Hay DP. Mood disorders in family practice: beyond unipolarity to bipolarity. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2002; 4: 142-50.
- Mosolov S1, Ushkalova A, Kostukova E, Shafarenko A, Alfimov P, Kostyukova A, Angst J. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *Bipolar Disord* 2014; 16: 389-99.
- Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression. *Psychiatr Serv* 2014; 65: 977-87.
- Murray C, Lopez AD. *The Global Burden of Disease*. Boston: Harvard University Press; 1996.
- Muzina DJ, Kemp DE, McIntyre RS. Differentiating bipolar disorders from major depressive disorders: treatment implications. *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19: 305-12.
- Nasrallah HA. Consequences of misdiagnosis: inaccurate treatment and poor patient outcome in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: e1328.
- 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.
- Rybakowski JK, Suwalska A, Lojko D, Rymaszewska J, Kiejna A. Bipolar mood disorders among Polish psychiatric outpatients treated for major depression. *J Affect Disord* 2005; 84: 141-7.
- Sachs GS. Strategies for improving treatment of bipolar disorder: integration of measurement and management. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110 (Suppl 422): 7-17.
- Sharma V. Treatment resistance in unipolar depression: is it an iatrogenic phenomenon caused by antidepressant treatment of patients with a bipolar diathesis? *Med Hypotheses* 2006; 67: 1142-5.
- Sharma V, Khan M, Smith A. A closer look at treatment resistant depression: is it due to bipolar diathesis? *J Affect Disord* 2005; 84: 251-7.
- Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, Vliet IM van, Emmelkamp PMG, Hermens MLM, e.a. Multidisciplinaire richtlijn Depressie (3de revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Utrecht: Trimbos-instituut; 2013.
- Stahl SM, Morrissette DA, Faedda G, Fava M, Goldberg JF, Keck PE, e.a. Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS spectrums* 2017; 22: 203-19.
- Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, e.a. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord* 2001; 67: 45-59.
- Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 386-92.
- Woo YS, Chae JH, Jun TY, Kim KS, Bahk WM. The bipolar diathesis of treatment-resistant major depressive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2008; 12: 142-6.

SUMMARY

Prevalence and recognition of bipolarity in patients with a treatment-resistant depressive disorder: a systematic review

G.G.H. VAN DER LINDEN, M.W.H. LOCHMANN VAN BENNEKOM, J. SPIJKER

- BACKGROUND** Studies have indicated an association between treatment refractoriness in unipolar depression and unrecognised bipolar spectrum disorder (BSD). If confirmed, this may have implications for diagnosis and treatment.
- AIM** To provide an overview on the prevalence and recognition of BSD in treatment resistant depression (TRD).
- METHOD** A search was made in PubMed concerning the prevalence of BSD in TRD and clinical features that may be suggestive of bipolar depression.
- RESULTS** Three articles were found that examined the prevalence of BSD in TRD; they reported that 26-47% of patients with TRD had an underlying BSD. Five cross-sectional studies described the predictors of clinical features in patients with a major depression. The following features occurred significantly more often: positive family history of BSD, young age of onset, higher number of recurrences, and atypical features.
- CONCLUSION** There seems to be an association between TRD and having an underlying BSD. A few clinical features may help to detect BSD in TRD.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)2, 104-111

KEY WORDS bipolar disorder, clinical features, prevalence, treatment resistant depression