

Stagering en profilering van unipolaire depressies

F.P.M.L. PEETERS, H.G. RUHÉ, A.T.F. BEEKMAN, J. SPIJKER, R. SCHOEVERS,
F. ZITMAN, A. SCHENE

ACHTERGROND Het heterogene concept van depressie is zowel te veel omvattend als te weinig gedifferentieerd, wat een impasse in het wetenschappelijk onderzoek en de indicatiestellingen voor klinische behandeling tot gevolg heeft.

DOEL Beschrijven van een goed model voor stagering en profilering van depressie.

METHODE Depressieve stoornissen plaatsen in het totale beloop van de stoornis en meer uitgaan van een continuüm van psychiatrische symptomen.

RESULTATEN Wij onderscheidden vijf stadia: de prodromale fase; de eerste depressieve episode; restsymptomen na een episode; de recidiefepisode; de chronische en/of therapieresistente depressie. Bij deze stadia nemen bij oplopende stagering ook de complexiteit en de specialisatie van de behandeling toe. Als kenmerken voor profilering onderscheidden we etiologische en pathofysiologische variabelen en klinische factoren. Deze hebben vooral invloed op behandelbeslissingen vanaf het tweede stadium. Wij geven een tentatief overzicht van de mogelijke kenmerken voor profilering.

CONCLUSIE Momenteel worden de klinische factoren het meest gebruikt voor indicatiestelling. Met het huidige onderzoek naar de waarde van etiologische kenmerken zal een model voor stagering en profilering beter toepasbaar worden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)11, 957-963]

TREFWOORDEN behandeling, classificatie, ernstige depressie, etiologie, stagering, profilering

Het huidige concept van depressie is zowel te veel omvattend als te weinig gedifferentieerd. Hierdoor blijven betekenisvolle verschillen in onderliggende processen, in klinisch beeld en in werkzaamheid van verschillende soorten behandeling 'onder de radar'. Deze heterogeniteit leidt tot stagnatie in het wetenschappelijk onderzoek naar depressie. Verschillen in etiologische en pathofysiologische processen zijn waarschijnlijk beter te begrijpen aan de hand van verschillen in stadium en profiel van de depressie.

Een goed model voor stagering en profilering van depressie kan volgens ons bijdragen om duidelijkheid te scheppen in de heterogeniteit en

heeft ook klinische gevolgen. Zo'n model kan nuttig zijn om te komen tot een betere indicatiestelling voor behandeling; wie heeft op welk moment het meeste baat bij welk type behandeling? Het schept een kader waarin het begrijpelijk wordt dat eenvoudige interventies waarschijnlijk alleen effectief zijn in een vroeg stadium van depressie, maar niet in een later stadium. Dit maakt tevens duidelijk waarom er bij het onderzoeken van effectiviteit van behandelingen voor depressie rekening moet worden gehouden met elementen van stagering en profilering. Een illustratie hiervan is het recente inzicht dat antidepressiva alleen werkzaam lijken te zijn bij ernstige depressies (Four-

nier e.a. 2010). In dit artikel beschrijven wij hoe een model voor staging en profilering voor depressie eruit kan zien.

STAGERING VAN DEPRESSIE

Staging van unipolaire depressies heeft al een zekere geschiedenis. Frank en medeauteurs publiceerden twee decennia geleden, op grond van een review van de toen bestaande literatuur, een eerste stageringsmodel (Frank e.a. 1991). Een tekortkoming van dit model is dat het zich beperkt tot één depressieve episode en op categoriale diagnostiek is gebaseerd. Staging van depressieve stoornissen dient uit te gaan van het totale beloop van de stoornis en van een continuüm van psychiatrische stoornissen. Een belangrijke reden voor dit uitgangspunt is de bevinding dat veel patiënten met een depressie een prodromale fase hebben doorgemaakt. Deze prodromale fase wordt op haar beurt weer vaak voorafgegaan door risicofactoren die nauwelijks stoornisspecifiek zijn, zoals familiale belasting, misbruik en verwaarlozing in de vroege kindertijd, en persoonlijkheidsproblematiek. Recent beschreven Hetrick e.a. (2008) een stageringsmodel met fasen dat op een dergelijk beloop gebaseerd is; wij zullen dit gebruiken als basis voor de bespreking van staging.

Prodromale fase

De prodromale fase wordt gekenmerkt door angst, rumineren, prikkelbaarheid en onwelbevinden, wat kan overgaan in een subsyndromale depressie. De impact van de klachten in deze stadia is aanzienlijk omdat ze leiden tot een verslechtering in het dagelijks functioneren en bij een aanzienlijk deel van de betrokkenen langdurig aanwezig blijven. Deze laatste problemen zijn weer een risicofactor voor verdere ontwikkeling naar een volledige depressie (Wichers e.a. 2010). Juist in deze prodromale fase van de aandoening blijken lichte interventies zoals probleemoplossing, preventiegroepen en *e-mental health* effectief (Cuijpers e.a. 2007).

Eerste depressieve episode

Bij een eerste depressieve episode zijn in principe nog steeds enkelvoudige interventies geïndiceerd. Bij het uitblijven van respons en remissie dient de behandeling te worden gewijzigd. In deze fase worden echter al wel elementen van profilering relevant; zo vraagt een eerste episode die ernstig van aard is en gepaard gaat met psychotische kenmerken een andere behandeling dan een matig ernstige eerste depressie.

Restsymptomen na een episode

Volledige remissie is het primaire doel van depressiebehandeling, maar een deel van de patiënten blijft echter na behandeling kampen met restsymptomen. Het belang van adequate behandeling van restsymptomen ligt niet alleen in het persisterende disfunctioneren dat ermee gepaard gaat, maar ook in het feit dat restsymptomen een belangrijke risicofactor voor toekomstige terugval zijn en zodoende het beloop op lange termijn ongunstig beïnvloeden (Rush e.a. 2006).

Recidiefepisode

Na de acutefasebehandeling van een recidief-episode is de mate van recidivering om meerdere redenen belangrijk. Allereerst is inmiddels duidelijk dat naarmate een patiënt meer episoden heeft doorgemaakt, de uitlokkende rol van ingrijpende levensgebeurtenissen bij het ontstaan van nieuwe episoden kleiner wordt (*kindling*; Post 1992). De achterliggende gedachte is dat het doormaken van depressies littekens op biologisch, psychologisch en sociaal-maatschappelijk terrein achterlaat die als een nieuwe risicofactor het ontstaan van nieuwe episoden vergemakkelijken (Stroud e.a. 2011).

Deze veranderde rol van stressoren in het beloop is belangrijk omdat dit om andere preventieve maatregelen vraagt. Het wordt nu belangrijker ook kleinere stressoren te vermijden en meer regelmaat in het dagelijks leven in te bouwen. Ten

tweede is het aantal recidieven een positieve voorspeller van grotere effectiviteit van preventieve psychotherapeutische interventies zoals op mindfulness gebaseerde cognitieve therapie en preventieve cognitieve therapie. Ten derde is vaststelling van aantal en snelheid van terugkeer van recidieven van belang om in samenspraak met de patiënt een indicatie te stellen voor psycho- en/of farmacotherapeutische onderhoudsbehandelingen. Tot slot wordt het in dit stadium belangrijk om met betrokkenen een strategie voor vroege signalering op te zetten.

Chronische depressie

Het laatste stadium betreft de chronische depressie, die we onderscheiden van de therapieresistente depressie (TRD). De chronische depressie is een langerdurende episode zonder gunstig natuurlijk beloop waarvoor patiënt nog geen behandeling heeft gekregen. Bij TRD gaat het om een depressie waarbij behandeling nog geen of weinig resultaat heeft gehad en die daardoor vanzelfsprekend een langere duur krijgt. Deze vormen dienen overigens onderscheiden te worden van zogenaamde pseudo-TRD; bij deze laatste gaat het om een niet adequaat behandelde depressie, waardoor vanzelfsprekend de duur toeneemt.

Bij chronische depressies is de prognose ongunstiger en zijn kortdurende psychologische behandelingen minder werkzaam dan farmacotherapie, en zijn langduriger en/of intensievere specialistische psychotherapeutische behandelingen vaak noodzakelijk (Cuijpers e.a. 2010). Een deel van de patiënten in dit stadium zal geen baat hebben bij op remissie gerichte behandelingen. Samen met degenen die kampen met TRD of rest-symptomen zullen ze in dit stadium in aanmerking komen voor interventies die zijn gericht op rehabilitatie en niet meer op symptoomreductie. Bij pseudo-TRD dient er alsnog een adequate behandeling plaats te vinden en is er geen plaats voor rehabilitatie.

Dit continuüm- en stageringsmodel biedt een goede basis voor hedendaagse begrippen zoals

‘stepped care’ en ‘ketenzorg’. Passend bij de uitgangspunten van stagering neemt bij oplopende stagering ook de complexiteit en specialisatie van behandeling toe, hoewel bij de rehabilitatie minder stoornisspecifieke en specialistische interventies gebruikt zullen worden.

PROFILERING VAN DEPRESSIE

Profilering betreft het onderscheiden van kenmerken en variabelen die etiologische betekenis hebben en/of beloop, prognose en succes van behandeling kunnen voorspellen. In tegenstelling tot de ontwikkelingen bij stagering, is profilering voortdurend aan verandering onderhevig. Inzichten uit nieuw onderzoek kunnen snel in profilering en de daaraan gekoppelde behandelingsbeslissingen terechtkomen, zonder dat gewacht moet worden op het trage proces van revisies van classificatiesystemen. In tabel 1 geven wij een tentatief overzicht van etiologische en pathofysiologische variabelen en klinische kenmerken die bij profilering gebruikt zouden kunnen worden. Het overzicht beoogt overigens niet uitputtend te zijn. Langs de verticale as is een indeling gemaakt naar mate van zekerheid op grond van de huidige wetenschappelijke status. We bespreken de voornaamste factoren.

Etiologische en pathofysiologische variabelen

De etiologie van een aandoening neemt een belangrijke plaats in bij profilering. In het geval van depressie is dat echter lastig; het betreft een multifactoriële aandoening van complex met elkaar interacterende vroege en late risicofactoren. Deze uiteenlopende variabelen zijn eveneens van belang voor prognose en behandelingsindicatie en -resultaat. De directe bruikbaarheid van veel risicofactoren voor de dagelijkse praktijk is nog beperkt. Leeftijd, vasculaire problemen en traumatisering op jonge leeftijd komen in onderzoek stevast als negatieve voorspellers van het behandelingsresultaat naar voren.

TABEL 1		Kenmerken die zeker of mogelijk in aanmerking komen voor de profilering van depressie	
		Etiologische en pathofysiologische variabelen	Klinische variabele
		Persoon	Omgeving
Zekere profileringskandidaat	Leeftijd	Vroege traumatisering	Ernst
	Vasculaire problematiek		Duur
			Niveau van functioneren
			Symptoomprofiel
Mogelijke profileringskandidaat	Opleidingsniveau	Psychosociale stressoren	Comorbide psychiatrische aandoening
			Comorbide lichamelijke aandoening
			Therapieresistentie in huidige episode
			Depressie in kader van andere as
			I-stoornis
		Genetische polymorfismen	Migratie
	Hypothalamus-hypofyse-bijnieras		
	Inflammatie		
	Metabool syndroom		

Echter, lang niet alle bevindingen worden gerepliceerd of zijn onderwerp van wetenschappelijke discussie. Een recent voorbeeld is de rol van polymorfismen in het serotoninetransportgen (5-HTTLPR-polymorfismen) bij het ontstaan van depressie en de rol bij behandeling (Karg e.a. 2011). Daarnaast zijn biologische variabelen zoals het functioneren van de hypothalamus-hypofyse-bijnier(HHB)-as nog lastig te onderzoeken in de dagelijkse praktijk. Ook zijn ze te weinig specifiek om uitspraken te doen op het niveau van de individuele patiënt.

We hebben in ons overzicht het metabool syndroom opgenomen gezien de recente, nog te repliceren, aanwijzingen dat door de aanwezigheid hiervan het beloop sterk negatief wordt beïnvloed (Vogelzangs e.a. 2011). Actuele psychosociale stressoren hebben een negatieve invloed op het beloop van de depressie (Spijker e.a. 2004). Echter, als ze een uitlokkende factor zijn bij het ontstaan van de depressie, dan kan dit met name voor interpersoonlijke psychotherapie een uitstekende indicatie vormen (Parker e.a. 2006).

Klinische kenmerken

Klinische kenmerken geven meer aanwijzingen voor de prognose van de behandeling in de dagelijkse praktijk. Tabel 1 geeft een overzicht van

variabelen die op grond van de huidige kennis in aanmerking kunnen komen voor profilering.

Allereerst zijn ernst en duur van de episode informatief voor prognose en bruikbaar bij indicatiestelling. Ernst wordt veelal ingedeeld met de termen 'licht', 'matig' en 'ernstig'. Bij lichte depressies zijn, net zoals bij subsyndromale depressies, enkelvoudige interventies vaak voldoende effectief, bij matige en ernstige depressies is er een indicatie voor een *evidence-based* kortdurende psychotherapie en/of farmacotherapie. De duur van de episode is reeds bij stagering besproken. Alhoewel het niveau van functioneren aanzienlijke overlap met ernst vertoont, zijn er aanwijzingen dat door andere factoren het niveau van functioneren een onafhankelijke invloed heeft op beloop en behandelresultaat (Frank e.a. 2011).

Daarnaast is subtypering van de depressie mogelijk bruikbaar voor de indicatiestelling van biologische behandelingen. Enkele voorbeelden. Indien gekozen wordt voor farmacotherapie bij atypische depressies, zijn klassieke monoaminoxidase(MAO)-remmers waarschijnlijk effectiever dan tricyclische antidepressiva (Henkel e.a. 2006). Vitale depressies hebben mogelijk, afhankelijk van de wijze van definiëren, een slechtere prognose en reageren waarschijnlijk beter op farmacotherapie dan op psychotherapie (Malhi e.a. 2005). Lichttherapie is geïndiceerd voor de seizoensgebonden

depressie. Psychotische depressies zijn beter te behandelen met een combinatie van een antidepressivum en een antipsychoticum.

Psychiatrische en somatische comorbiditeit zijn ook elementen van profilering. Comorbide angststoornissen hebben een duidelijk negatief effect op het succes van farmacotherapeutische behandelingen (Fava e.a. 2008). Comorbide persoonlijkheidsproblematiek is tot op zekere hoogte relevant. Hoewel uit de meeste meta-analyses geen aanwijzingen komen dat persoonlijkheidsstoornissen een nadelige invloed hebben op het succes van een depressiebehandeling (De Bolle e.a. 2011), zijn er aanwijzingen dat de aanwezigheid van bepaalde persoonlijkheidstrekken (bijvoorbeeld vermijdende trekken) mee moeten wegen bij de keuze voor of tegen een bepaald type psychotherapie (Joyce e.a. 2007).

Somatische comorbiditeit is van invloed op het beloop (Boland 2006). Een goede indeling is lastig te maken. De mogelijke lijst van aandoeningen is allereerst heel lang is en het is niet duidelijk welke echt relevant zijn.

Het laatste element is therapieresistentie. Eerdere niet-geslaagde behandelingen voor de huidige episode hebben een negatieve invloed op de kans dat een volgende behandeling wel tot resultaat leidt (Ruhe e.a. 2012).

HOE NU VERDER?

Stagering en profilering van depressie lijken mogelijk en bieden ondersteuning voor het kaderen van wetenschappelijk onderzoek en klinische besluitvorming. Profilering lijkt momenteel vooral zinvol in de stadia waarin er sprake is van een volledige depressieve episode. Het wachten is nu op goed onderzoek naar stagering en profilering dat als basis kan dienen voor een betrouwbaar en (klinisch) bruikbaar instrument.

Enkele jaren geleden is een model gepubliceerd dat het succes van een behandeling redelijk kon voorspellen op grond van vrij summier profilering (Fekadu e.a. 2009). Een recente uitbreiding van dit model met een aantal door ons beschreven

profileringskenmerken bleek de prognose van behandeling nog beter te voorspellen (Peeters e.a.; artikel in voorbereiding).

De volgende stap is het testen van een goed onderbouwd stagerings- en profileringsinstrument in een grotere en heterogene, maar goed gedocumenteerde populatie die behandeld wordt met goed omschreven interventies. Juist door het ontbreken van aandacht voor stagering en profilering zijn veel behandelstudies van de afgelopen decennia waarschijnlijk zinloos voor het beantwoorden van de belangrijke vraag: welke patiënt met een depressieve stoornis heeft op welk moment het meeste baat bij welk type behandeling?

LITERATUUR

- Boland R. Depression in medical illness. In: Stein D, Kupfer D, Schatzberg A, red. Textbook of mood disorders. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2006. p. 639-52.
- Bolle M De, De Fruyt F, Quilty LC, Rolland JP, Decuyper M, Bagby RM. Does personality disorder co-morbidity impact treatment outcome for patients with major depression? A multi-level analysis. *J Pers Disord* 2011; 25: 1-15.
- Cuijpers P, Smit F, van Straten A. Psychological treatments of sub-threshold depression: a meta-analytic review. *Acta Psychiatrica Scand* 2007; 115: 434-41.
- Cuijpers P, van Straten A, Schuurmans J, van Oppen P, Hollon SD, Andersson G. Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 51-62.
- Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, e.a. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D Report. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 342-51.
- Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopoulou K, Masterson B, Poon L, e.a. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 177-84.
- Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, e.a. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 47-53.
- Frank E, Cassano GB, Rucci P, Thompson WK, Kraemer HC, Fagioli A, e.a. Predictors and moderators of time to remission of major depression with interpersonal psychotherapy and SSRI phar-

- macotherapy. *Psychol Med* 2011; 41: 151-62.
- Frank E, Prien R, Jarrett R, Keller M, Kupfer D, Lavori P, e.a. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 851-5.
- Henkel V, Mergl R, Allgaier AK, Kohnen R, Moller HJ, Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res* 2006; 141: 89-101.
- Hetrick SE, Parker AG, Hickie IB, Purcell R, Yung AR, McGorry PD. Early identification and intervention in depressive disorders: towards a clinical staging model. *Psychother Psychosom* 2008; 77: 263-70.
- Joyce PR, McKenzie JM, Carter JD, Rae AM, Luty SE, Frampton CM, e.a. Temperament, character and personality disorders as predictors of response to interpersonal psychotherapy and cognitive-behavioural therapy for depression. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 503-8.
- Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 444-54.
- Malhi GS, Parker GB, Crawford J, Wilhelm K, Mitchell PB. Treatment-resistant depression: resistant to definition? *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 302-9.
- Parker G, Parker I, Brotchie H, Stuart S. Interpersonal psychotherapy for depression? The need to define its ecological niche. *J Affect Disord* 2006; 95: 1-11.
- Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 999-1010.
- Ruhe HG, van Rooijen G, Spijker J, Peeters FP, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2012; 137: 35-45.
- 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.
- Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Determinants of persistence of major depressive episodes in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2004; 81: 231-40.
- Stroud CB, Davila J, Hammen C, Vrshek-Schallhorn S. Severe and non-severe events in first onsets versus recurrences of depression: evidence for stress sensitization. *J Abnorm Psychol* 2011; 120: 142-54.
- Vogelzangs N, Beekman AT, Boelhouwer IG, Bandinelli S, Milaneschi Y, Ferrucci L, e.a. Metabolic depression: a chronic depressive subtype? Findings from the InCHIANTI study of older persons. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 598-604.
- Wichers M, Geschwind N, van Os J, Peeters F. Scars in depression: is a conceptual shift necessary to solve the puzzle? *Psychol Med* 2010; 40: 359-65.

AUTEURS

FRENK PEETERS, psychiater, afd. Psychiatrie en Neuropsychologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht en RIAGG, Maastricht.

HENRICUS G. RUHÉ, psychiater-epidemioloog, afd. Stemnings- en Angststoornissen, Universitair Centrum Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Rijksuniversiteit Groningen en Zorgprogramma Stemningsstoornissen, afd. Psychiatrie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam.

AARTJAN BEEKMAN, hoogleraar Psychiatrie, Dienst Onderzoek GGZ inGeest/afd. Psychiatrie, Vumc te Amsterdam.

JAN SPIJKER, hoogleraar Chronische Depressie Radboud Universiteit, Nijmegen, psychiater, De Gelderse Roos, locatie Veluwe Vallei, Ede, en Trimbos-instituut, Utrecht.

ROBERT SCHOEVEERS, hoogleraar Psychiatrie en afdelingshoofd, Universitair Medisch Centrum Groningen.

FRANS ZITMAN, emeritus hoogleraar Psychiatrie, Universiteit Leiden/LUMC.

AART SCHENE, hoogleraar Psychiatrie, Zorgprogramma Stemningsstoornissen, afd. Psychiatrie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam.

Correspondentieadres: dr. Frenk Peeters, afd. Psychiatrie en Neuropsychologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.

E-mail: f.peeters@maastrichtuniversity.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-11-2011.

SUMMARY

Staging and profiling of unipolar depression – F.P.M.L. Peeters, H.G. Ruhé, A.T.F. Beekman, J. Spijker, R. Schoevers, F. Zitman, A. Schene –

BACKGROUND Not only is the heterogeneous concept of depression too comprehensive, it is also insufficiently differentiated. This serves as a barrier to scientific research and obscures the symptoms that should indicate what treatment is required.

AIM To describe an accurate model for staging and profiling depression.

METHOD We placed depressive disorders in the context of the entire course of the disorder and we regarded the course as a continuum of psychopathology.

RESULTS First of all we distinguish five stages: (1) the prodromal phase, (2) the first depressive episode, (3) residual symptoms following an episode, (4) the relapse episode and (5) the chronic and/or treatment-resistant depression. The higher the stage, the greater the need for complex and specialised treatment. As characteristics for profiling we distinguish (a) aetiological and pathophysiological variables and (b) clinical factors. The latter are the ones that mainly influence treatment from stage 2 onwards.

CONCLUSION In our article we give a tentative overview of possible characteristics for profiling. At the moment the clinical factors are the ones used most for assessment. Current research into the value of aetiological characteristics for profiling will increase the applicability of a staging and profiling model.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)11, 957-963]

KEY WORDS aetiology, classification, major depressive disorder, profiling, staging, treatment