

Hardnekkige of therapieresistente depressie: what's in a name?

J.K.E. Veraart, S.M. van Belkum, P.F.J. Oostelbos, J. Spijker,
F.P.M.L. Peeters, A.T.F. Beekman, R.A. Schoevers

Ondanks gangbare, *evidence-based* behandelingen herstelt 12% van de patiënten met een depressie niet binnen twee jaar (Ten Have e.a. 2019). Geschat wordt dat dit in Nederland voor meer dan 65.000 patiënten geldt; een groep met een zeer hoge lijdensdruk. Door de hardnekkigheid en chroniciteit gaat deze vorm samen met 50% van de maatschappelijke en zorgkosten verbonden aan depressie (Mrazek e.a. 2014).

Bij het evalueren van de behandeling van de groep patiënten met mogelijke therapieresistentie is het van belang om na te gaan of de juiste diagnose is gesteld en een patiënt adequaat is behandeld. Wanneer onvoldoende respons optreedt na inadequate behandeling spreken we van pseudoresistentie. Pas wanneer is vastgesteld dat de behandeling goed is uitgevoerd en door de patiënt is aangegaan, spreken we van resistentie. De term therapieresistente depressie (TRD) verwijst daarmee naar onvoldoende effect volgend op adequate behandeling (Smith-Apeldoorn e.a. 2019). Deze omschrijving is echter problematisch: wat verstaat men onder 'inadequate respons' en 'adequate behandeling'?

Definitie van therapieresistentie

Consensus over de precieze definitie van TRD ontbreekt. Eén van de gangbaarste definities is 'onvoldoende effect van twee verschillende antidepressiva, in voldoende dosering en duur geprobeerd'. Er zijn 155 andere omschrijvingen voorgesteld (Brown e.a. 2019), maar de definities hebben beperkingen; zo wordt naast farmacotherapie vaak geen rekening gehouden met andere vormen van behandeling, zoals psychotherapie of neurostimulatie (Brown e.a. 2019). Therapieresistentie kunnen we beschrijven aan de hand van een spectrum van snelle remissie (soms zelfs zonder behandeling) tot het andere uiterste waarbij respons uitblijft ondanks ECT en andere derdelijns behandelingen. Voor wetenschappelijk onderzoek is er behoefte aan uniformiteit in de beschrijving van therapieresistentie. Hiervoor zijn stageringsmodellen voorgesteld, die een voorspellende waarde hebben in het beloop (Ruhé e.a. 2012; Van Belkum e.a. 2018). De *Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD)*, is het uitgebreidst (Peeters e.a. 2016). Dit model bevat items over ernst en duur van de depressie, beperkingen in functioneren, comorbiditeit, psychosociale stressoren, eerdere farmacotherapie, psychotherapie, ECT en geïntensiveerde behandeling.

AUTEURS

Jolien Veraart, psychiater, PsyQ/Parnassia Groep, promovenda, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

Sjoerd van Belkum, psychiater en onderzoeker, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen en coördinator Netwerk Hardnekkige Depressie.

Peter Oostelbos, ervaringsdeskundige en vertegenwoordiger van de Depressie Vereniging, auteur.

Jan Spijker, psychiater, Expertisecentrum Depressie Pro Persona en bijzonder hoogleraar Chronische depressie, Radboud Universiteit Nijmegen.

Frenk Peeters, hoogleraar Klinische psychologie, Universiteit Maastricht.

Aartjan Beekman, hoogleraar Psychiatrie en hoofd afd. Psychiatrie Amsterdam UMC, locatie VUmc en lid raad van bestuur, GGZ inGeest.

Robert Schoevers, hoogleraar Psychiatrie en hoofd Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

Correspondentieadres

Jolien Veraart, Mangostraat 1, 2552 KS Den Haag.
E-mail: j.k.e.veraart@umcg.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-2-2021.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(4):260-262

Ontmoedigende boodschap

In het contact met patiënten en hun naasten krijgt het begrip TRD een andere lading. Ook in de lotgenotengroepen van de Depressie Vereniging komt de term met enige regelmaat op tafel. Behalve negatieve associaties is er bij patiënten en naastbetrokkenen onduidelijkheid over wat het begrip precies betekent én over wat je lot is als je die 'diag-

nose' krijgt. De vergelijking met een niet meer te behandelende vorm van kanker met de dood in het vooruitzicht is wel eens gemaakt. De term 'therapieresistente depressie' kan daarmee een benauwende uitstraling krijgen en leiden tot pessimisme over de afloop van een nieuwe behandeling. Uit onderzoek is gebleken dat verwachtingen over een behandeling een grote invloed hebben op het effect daarvan (Demyttenaere e.a. 2019). Een niet goed gedefinieerde term kan de teleurstellende en ontmoedigende boodschap geven dat herstel niet haalbaar is, bij patiënten die al kampen met uitzichtloosheid en pessimisme. Behandelaars lijken zich niet altijd bewust van deze, ongetwijfeld onbedoelde, impact op de patiënt en wellicht op de uitkomst van behandeling.

De boodschap kan bovendien in contrast zijn met de klinische praktijk, waar na meerdere onsuccesvolle pogingen toch een geslaagde behandeling mogelijk blijkt of verbetering op kan treden als gevolg van het natuurlijk beloop. Verder is het van belang om rekening te houden met het feit dat patiënten andere doelen kunnen hebben bij behandeling dan respons en remissie, vaak de enige uitkomsten die in klinische trials worden meegenomen. Uitkomsten die voor patiënten relevant zijn, maar niet in meetinstrumenten bij onderzoek gebruikt worden, zijn bijvoorbeeld toename in zelfvertrouwen, vermindering van sociale isolatie en het kunnen omgaan met dagelijkse activiteiten (Chevance e.a. 2020).

Ontwikkelingen

In een recente consensusstatement van een internationale groep psychiaters met expertise in affectieve stoornissen is op basis van soortgelijke overwegingen voorgesteld om te spreken van 'moeilijk behandelbare depressie', of '*difficult-to-treat depression*' (DTD) (McAllister-Williams e.a. 2020). De definitie luidt: '*depression that continues to cause significant burden despite usual treatment efforts*'.

De consensusgroep adviseert om bij DTD een uitgebreide herbeoordeling te doen van alle barrières (inclusief patiënt-, ziekte- en behandelingsgerelateerde factoren). Daarnaast zou de nadruk van de behandeling kunnen verschuiven van remissie naar het optimaliseren van de symptoombestrijding, het dagelijks psychosociaal functioneren en de kwaliteit van leven, gebaseerd op samen beslissen met de patiënt en naasten (McAllister-Williams e.a. 2020). Een verschuiving richting herstelgerichte zorg is al langere tijd gaande binnen de psychiatrie, bijvoorbeeld bij patiënten met een psychotische stoornis of andere ernstige en langdurige aandoeningen (Kenniscentrum Phrenos; Van Weeghel e.a. 2019).

Er is echter de nodige kritiek op de totstandkoming van het consensusstatement. De consensus over de term DTD is niet gebaseerd op een systematische review en is niet ontwikkeld in een formeel proces (delphitechniek). De bijeenkomsten werden gefinancierd vanuit de farmaceutische industrie en de probleemstelling, methode en keuze van experts lijken willekeurig. Tevens zijn er twijfels over de onafhankelijkheid van de leden van het consensuspaneel (Cosgrove e.a. 2020). Deze auteurs waarschuwen eveneens

ervoor dat een minder afgebakende definitie zou kunnen zorgen voor het oprekken van het indicatiegebied voor nieuwe behandelingen, met veel onduidelijkheid over risico's op korte en lange termijn, mogelijk ten faveure van de industrie.

Alternatieve term: 'Hardnekkige depressie'

Wij stellen daarom voor om bij langdurig tekortschieten van meerdere behandelingen in de spreekkamer de term 'hardnekkige depressie' te gebruiken. Wij zijn van mening dat een dichotome definitie van deze term geen toegevoegde waarde heeft in de dialoog met de patiënt. Verschillende factoren kunnen bijdragen aan de mate van hardnekkigheid; deze kunnen aan de hand van een stageringsmodel zoals de DM-TRD in kaart worden gebracht (Rybak e.a. 2021). Het is voor patiënt en behandelaar duidelijk dat een hardnekkige depressie niet gemakkelijk behandelbaar is, maar de term toont meer empathie met de worsteling van de patiënt en diens naasten en biedt meer hoop op een acceptabele uitkomst. Bovendien verkleinen we zo de kans op een nocebo-effect en vergroten de kans op een passend 'placebo-effect' tijdens behandeling, overigens zonder de realiteit uit het oog te verliezen.

Evidence-based behandelopties bij hardnekkige depressie zijn bijvoorbeeld *cognitive behavioral analysis system of psychotherapy (CBASP)*, medicamenteuze additiestrategieën of monoamineoxidaseremmers (MAO-I), elektroconvulsieve therapie (ECT) en repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS). Daarnaast kan men innovatieve strategieën overwegen, bijvoorbeeld door deelname aan onderzoek met ketamine, psilocybine of diepe hersenstimulatie (DBS). De behandeling kan, afgezien van optimale symptoombestrijding, als doel hebben een vermindering van ziektelast en verbetering van het functioneren wanneer volledige remissie niet haalbaar is.

Netwerk Hardnekkige Depressie


Patiënten en verwijzers ervaren de ggz vaak als weinig toegankelijk wanneer zij complexe vragen hebben (Het Parool 2020). Dit geldt zeker ook voor mensen met een hardnekkige depressie. Een netwerk van gespecialiseerde instellingen kan patiënten en naastbetrokkenen helpen met informatie, consultatie (o.a. *second opinions*) en gespecialiseerde zorg, wanneer eerdere behandelingen onvoldoende effect hebben gehad.

In Nederland is recent het Netwerk Hardnekkige Depressie (NHD) opgericht als een landelijke samenwerking tussen instellingen die zich bezighouden met consultatie en behandeling van deze patiëntengroep, in nauwe samenwerking met de Depressie Vereniging, MIND en landelijke kenniscentra zoals NedKAD. Het NHD heeft als doel om het perspectief van patiënten met een hardnekkige depressie te verbeteren.

Speerpunten zijn het delen van kennis over optimale behandeling, het opbouwen van een infrastructuur om data en ervaringen uit te wisselen en op verschillende manieren de kwaliteit en effectiviteit van behandelingen te verbeteren. Door samen te werken kunnen systematisch observationele

data verzameld worden om meer te leren over behandeluitkomsten en het voorspellen daarvan.

Een gezamenlijke data- en onderzoekinfrastructuur biedt bovendien de kans om innovatieve, nieuwe behandelmethoden sneller te ontwikkelen en op effectiviteit te onderzoeken. Het netwerk is te bereiken via depressienet.org en staat open voor participatie van instellingen die de doelstelling onderschrijven.

 Het Netwerk Hardnekkige Depressie is te bereiken via depressienet.org.

LITERATUUR

- Belkum SM van, Geugies H, Lysen TS, Cleare AJ, Peeters FPML, Penninx BWJH, e.a. Validity of the Maudsley staging method in predicting treatment-resistant depression outcome using the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry*. 2018; 79: 11475.
- Brown S, Rittenbach K, Cheung S, McKean G, MacMaster FP, Clement F. Current and common definitions of treatment-resistant depression: findings from a systematic review and qualitative interviews. *Can J Psychiatry*. 2019; 64: 380-7.
- Chevance A, Ravaud P, Tomlinson A, Le Berre C, Teufer B, Touboul S, e.a. Identifying outcomes for depression that matter to patients, informal caregivers, and health-care professionals: qualitative content analysis of a large international online survey. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 692-702.
- Cosgrove L, Naudet F, Högberg G, Shaughnessy AF, Cristea IA. Reconceptualising treatment-resistant depression as difficult-to-treat depression. *Lancet Psychiatry* 2020; 8: 11-3.
- Demyttenaere K, Duppen Z van. The impact of (the concept of) treatment-resistant depression: an opinion review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22: 85-92.
- Have M ten, Graaf R de, Dorsselaer S van, Tuithof M, Kleinjan M, Penninx BWJH. Terugval en chroniciteit van depressieve stoornis in de algemene bevolking; resultaten van NEMESIS-2. *Tijdschr Psychiatr* 2019; 61: 22-31.
- McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P, Demyttenaere K, Falkai P, Gorwood P, e.a. The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: An international consensus statement. *J Affect Disord* 2020; 267: 264-82.
- Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv* 2014; 65: 977-87.
- Nemeroff CB, editor. *Management of treatment-resistant major psychiatric disorders*. Oxford: Oxford University Press; 2012.
- Het Parool. 'Manifest Lijm de Zorg 50.000 keer ondertekend'. 25 januari 2020.
- Peeters FP, Ruhe HG, Wichers M, Abidi L, Kaub K, van der Lande HJ, e.a. The Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD): an extension of the Maudsley staging method. *J Affect Disord* 2016; 205: 365-71.
- Ruhé HG, van Rooijen G, Spijker J, Peeters FPML, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2012; 137: 35-45.
- Rybak YE, Lai KSP, Ramasubbu R, Blumberger DM, Chan P, Delva N, e.a. Treatment resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment. *Depress Anx* 2021; doi: 10.1002/da.23135 1-12.
- Smith-Apeldoorn SY, Veraart JKE, Schoevers RA. Definition and epidemiology of treatment resistance in psychiatry. In: Kim YK, red. *Treatment resistance in psychiatry risk factors, biology, and management*. Springer Nature Singapore. 2019.
- Weeghel J van, van Zelst C, Boertien D, Hasson-Ohayon I. Conceptualizations, assessments, and implications of personal recovery in mental illness: A scoping review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatr Rehabil J* 2019; 42: 169-81.