

De impact van comorbide persoonlijkheidsstoornissen op de effectiviteit van acute-fasebehandeling van depressie: een meta-analyse en metaregressie¹

S.C. van Bronswijk, E.M. Köster, F.P.M.L. Peeters

- Achtergrond** Resultaten van eerdere meta-analyses naar de impact van comorbide persoonlijkheidsstoornissen (PS'en) op het behandelresultaat van een depressieve stoornis zijn tegenstrijdig en vertekend door methodologische verschillen tussen geïncludeerde studies.
- Doel** De impact van comorbide PS'en op de uitkomst van depressiebehandelingen te onderzoeken, gebruikmakend van uitsluitend studies met gecontroleerde behandelingen en gestructureerde meetinstrumenten (PROSPERO, CRD42019120200).
- Methode** We zochten studies in PubMed, PsycINFO en Embase en in referentielijsten van geselecteerde artikelen en eerdere meta-analyses. Behandelstudies voor depressie met een subgroep van individuen met comorbide PS werden geïncludeerd. De primaire uitkomstmaat was de verandering in depressie-ernst tijdens de behandeling. Effectgroottes werden geschat met random-effectmodellen, en variabelen op studieniveau werden onderzocht met een metaregressie. Ook bias werd onderzocht.
- Resultaten** Zes studies met 942 individuen (447 met PS) werden geïncludeerd. Er was geen significant verschil in vermindering van depressie-ernst tussen individuen met en zonder PS ($g = 0,03$; 95%-BI = $-0,15-0,20$; $p = 0,27$). Heterogeniteit en risico op bias waren laag. De metaregressie leverde geen significante resultaten.
- Conclusie** Bevindingen duiden niet op een impact van een comorbide PS op uitkomsten van acute-fasebehandeling voor depressie. Patiënten met een depressie met en zonder comorbide PS dienen dezelfde evidence-based depressiebehandelingen te krijgen.

In een recente meta-analyse concludeerden Friborg e.a. (2014) dat 45% van de individuen met een depressiediagnose ook voldoen aan de criteria voor een persoonlijkheidsstoornis (PS). Deze comorbiditeit wordt klinisch relevant geacht omdat ze gepaard gaat met een verminderd alledaags functioneren en ze vaak wordt beschouwd als een voorspeller van slechtere behandelresultaten van een depressie in de acute fase (Berk e.a. 2018). Gecombineerd met negatieve attitudes bij een aanzienlijk deel van klinici tegenover patiënten met een depressie en een comorbide PS-diagnose (Chartonas e.a. 2017), kan deze zienswijze de toepassing van evidence-based richtlijnen voor depressiebehandeling belemmeren, hetgeen zou kunnen bijdragen aan onderbehandeling van patiënten met een depressie en een PS (Mulder 2011).

Het bewijs dat de aanwezigheid van een comorbide PS een negatief effect kan hebben op de uitkomst van acute-fasebehandeling voor depressie is echter niet robuust en studies tonen tegenstrijdige resultaten. In een uitgebreide review concludeerde Mulder (2002) dat, op basis van de studies met de beste methodologische opzet van die tijd, een comorbide PS niet als een negatieve voorspeller van behandelingsrespons mag worden opgevat. Daarentegen concludeerden twee recentere en vaak geciteerde meta-analyses (Newton-Howes e.a. 2006; 2014) dat de aanwezigheid van een comorbide PS de kans op non-respons bij een depressiebehandeling vergroot. Deze auteurs gebruikten echter zeer brede inclusiecriteria voor depressie, persoonlijkheidsdiagnoses en onderzoeksopzet (inclusief casuseries en observationele studies) om de generaliseerbaarheid van de

AUTEURS

Suzanne C. van Bronswijk, psychiater en universitair docent, Department of Clinical Psychological Science, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University, Department of Psychiatry and Psychology, Maastricht University Medical Center+.

Eva M. Köster, psycholoog, Department of Clinical Psychological Science, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University.

Frenk P.M.L. Peeters, psychiater en hoogleraar Klinische Psychologie, Department of Clinical Psychological Science, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University.

Correspondentieadres

Suzanne van Bronswijk, Department of Clinical Psychological Science, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University, Postbus 616, 6200 MD, Maastricht.
E-mail: suzanne.vanbronswijk@maastrichtuniversity.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 17-3-2021.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(6):441-450

resultaten naar de dagelijkse praktijk te vergroten. Het wisselgeld van deze benadering is echter dat de validiteit van resultaten en conclusies aanzienlijk kan zijn verminderd. Er zijn namelijk vier belangrijke bronnen van bias waarmee men rekening moet houden.

Bronnen van bias

Ten eerste werd in veel studies gebruikgemaakt van ongestructureerde beoordelingen door clinici of van zelfrapportagelijsten voor het vaststellen van de diagnose depressie en PS; deze methoden zijn veel gevoeliger voor *state*(toestandsbeeld)-effecten als gevolg van de depressieve symptomen en minder betrouwbaar dan (semi)gestructureerde interviews (Friborg e.a. 2014).

Ten tweede zijn er in observationele of andere ongecontroleerde onderzoeken naar de invloed van comorbide PS bij depressie aanwijzingen dat deelnemers met een comorbide PS minder optimale behandeling zoals farmacotherapie of elektroconvulsietherapie (ECT) ontvangen dan deelnemers zonder comorbide PS, wat kan hebben geresulteerd in vertekende behandelresultaten (bijvoorbeeld Black e.a. 1988).

Ten derde hebben patiënten met depressie en een comorbide PS vaak op jongere leeftijd de eerste depressie doorgemaakt, zijn ze vaker getraumatiseerd en hebben vaker atypische depressieve kenmerken (Friborg e.a. 2014). Ook zijn ze ernstiger en langer depressief aan het begin van de behandeling (van Bronswijk e.a. 2018). Ondanks deze substantiële verschillen tussen individuen met en zonder PS, worden multivariabele modellen die voor dergelijke confounders controleren zelden gebruikt, wat inconsistente resultaten en onbetrouwbare conclusies oplevert.

Ten vierde werd in beide meta-analyses de uitkomst gedichotomiseerd als *hersteld* versus *niet-hersteld*. In de geïncludeerde studies werden verschillende criteria

voor de definitie van herstel toegepast, het gebruik van afkappunten op beoordelingsschalen voor de depressie-ernst kwam het meest voor. Bij het gebruik van afkappunten voor herstel versus geen herstel wordt er geen rekening gehouden met de depressie-ernst bij de aanvang van behandeling waardoor de reële mate van klinische verbetering wordt genegeerd. In eerdere studies is gesuggereerd dat, hoewel er na behandeling enig verschil in restsymptomen kan zijn tussen personen met en zonder PS, dit verschil verdwijnt wanneer wordt gecontroleerd voor de depressie-ernst bij aanvang (Mulder 2011). Het gebruik van een dichotomie ('hersteld versus niet-hersteld') suggereert dan een relevant verschil, terwijl de gelijke mate van verbetering van depressieve symptomen uit zicht verdwijnt.

Eigen onderzoek

Aangezien de laatste meta-analyse (Newton-Howes e.a. 2014) alleen studies omvatte die vóór 2007 waren gepubliceerd, en gezien de voorgaande overwegingen, vonden we het zinvol om een meta-analyse en metaregressie uit te voeren waarin we strikte inclusiecriteria toepasten om de validiteit van de resultaten te maximaliseren. We hebben alleen studies met gecontroleerde behandelingen geïncludeerd waarin men de invloed van comorbide PS op de uitkomst van acute-fasebehandeling voor depressie onderzocht met gebruik van (semi)gestructureerde interviews voor zowel de depressie als PS.

Gecontroleerde behandelingen hebben wij, in navolging van Mulder (2002), gedefinieerd als de studieopzet waarin ofwel alle participanten dezelfde therapie kregen ofwel de behandeltoewijzing via randomisatie plaatsvond wanneer er verschillende therapieën beschikbaar waren. Bovendien was de primaire uitkomstmaat de verandering in depressie-ernst tijdens de behandeling,

waardoor vertekening werd voorkomen als gevolg van verschillen in ernst bij aanvang tussen individuen met en zonder PS. Onze hypothese was dat een comorbide PS de effectiviteit van acute-fasebehandeling van depressie niet negatief beïnvloedt.

METHODE

Het studieprotocol werd geregistreerd bij PROSPERO (CRD42019120200; <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>).

Zoekstrategie en studietoets

We voerden een databasezoekopdracht uit in PubMed, PsycINFO en Embase met een combinatie van termen over depressie, PS en depressiebehandelingen. De zoekopdracht was beperkt tot studies bij volwassenen in de Engelse, Nederlandse of Duitse taal. Publicaties tot 3 april 2017 werden meegenomen.

We zochten aanvullende studies door de referentielijsten van de geselecteerde artikelen en referentielijsten van eerdere reviews en meta-analyses over dit onderwerp te onderzoeken. Studies naar de effectiviteit van acute-fasebehandeling voor depressie, waarin een gedeelte van de deelnemers een comorbide PS had, werden geïnccludeerd.

Andere inclusiecriteria waren: 1. volwassenen met een primaire diagnose van depressie; 2. acute-fasebehandeling voor depressie, inclusief gesprekstherapie, antidepressieve medicatie (ADM) en andere biologische behandelingen (ECT en transcraniële magnetische stimulatie (TMS)); 3. gecontroleerde behandeling(en): gedefinieerd als een studieopzet waarin ofwel alle participanten dezelfde therapie kregen ofwel de behandeltoewijzing via randomisatie plaatsvond (bij verschillende therapieën; Mulder 2002); 4. depressie- en PS-diagnoses vastgesteld met een (semi)gestructureerd interview gebaseerd op DSM-III, -IV of -5 of ICD-9 of -10 dat plaatsvond vóór het begin van de behandeling; 5. verandering van de depressie-ernstscores van voor tot na de behandeling beoordeeld met de *Beck Depression Inventory* (BDI), de *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), de *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) of de *(Quick) Inventory of Depressive Symptomatology* (IDS). Twee beoordelaars (EK en FP) screenen onafhankelijk samenvattingen en titels van studies die uit de eerste zoekopdracht waren gehaald. Artikelen die door ten minste één van hen waren geselecteerd, werden vervolgens full-text door drie onafhankelijke beoordelaars gescreend (EK; alle publicaties, FP eerste deel en SB tweede deel van alle publicaties). Meningsverschillen over inclusie werden opgelost door discussie met een derde onafhankelijke recensent (FP of SB, afhankelijk van de publicatie). Als de informatie over de inclusiecriteria onduidelijk bleef, namen we contact op met de desbetreffende auteurs.

Data-extractie en kwaliteitsbeoordeling

Drie beoordelaars voerden onafhankelijk van elkaar de data-extractie uit (EK; alle geselecteerde publicaties, FP eerste deel en SB tweede deel van alle geselecteerde publicaties). De data-extractie werd gecontroleerd door een onafhankelijke beoordelaar (FP of SB, afhankelijk van de publicatie) en discrepanties werden met deze beoordelaar besproken. Primaire uitkomstmaten waren gemiddelde scores van depressie-ernstverandering van voor tot na behandeling. Secundaire uitkomstmaten waren respons- en remissiepercentages aan het einde van de behandeling. In elke studie werden primaire en secundaire uitkomstmaten geëxtraheerd voor individuen met en zonder PS.

Andere geëxtraheerde informatie betrof: onderzoekssetting, demografische variabelen (verhouding man/vrouw, gemiddelde leeftijd van deelnemers), percentage uitval uit behandeling, tijdstip van meting na behandeling, beschrijving van behandeling (type behandeling, behandelduur, dosis ADM, aantal psychotherapie-, ECT- of TMS-sessies, integriteitscontroles voor specifieke psychotherapieën), depressievariabelen (type meetinstrument, gemiddelde depressie-ernst bij aanvang, leeftijd waarop de eerste depressieve episode begon, aantal eerdere depressieve episodes, totale ziekte duur en duur van de huidige depressieve episode) en persoonlijkheidsvariabelen (type meetinstrument en specifieke diagnoses). We benaderden alle corresponderende auteurs en vroegen hun om ontbrekende gegevens en of zij de geëxtraheerde gegevens wilden controleren. We namen studies op in de meta-analyse als berekening van een effectgrootte mogelijk was op basis van de geëxtraheerde en ontvangen data.

Twee onafhankelijke beoordelaars (FP en SB) toetsten de bias van de opgenomen onderzoeken met vier criteria van de *risk-of-bias*-beoordelingstool, ontwikkeld door de Cochrane Collaboration: 1. adequate randomisatieprocedure; 2. onafhankelijke toewijzing aan behandelingen; 3. geblindeerde beoordeling van uitkomstmaten; 4. de hoeveelheid, aard en verwerking van ontbrekende uitkomstgegevens. Voor elk onderzoek volgde uit deze criteria een beoordeling 'onduidelijk', 'laag risico' of 'hoog risico', en meningsverschillen tussen beoordelaars werden opgelost in discussie.

Data-analyse

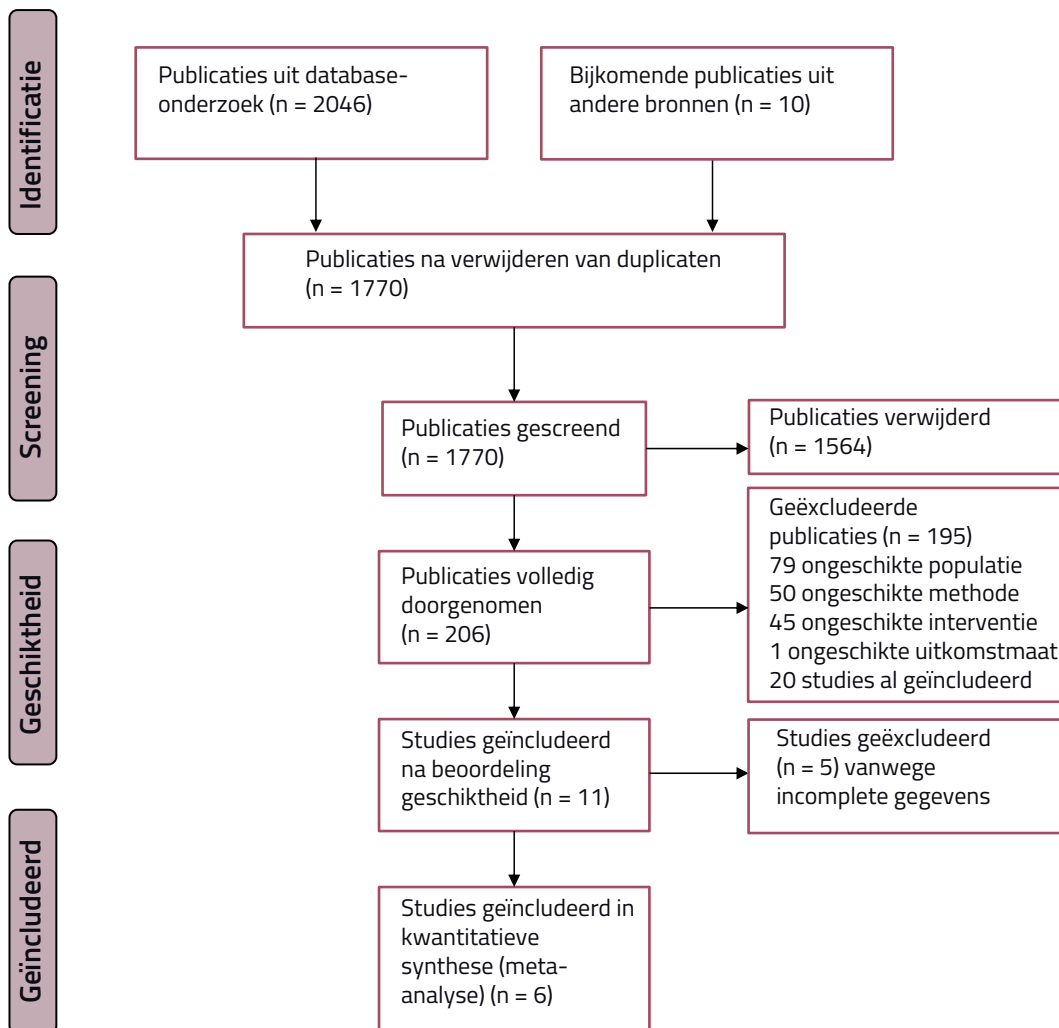
Allereerst voerden we meta-analyses uit waarbij we individuen met en zonder PS vergeleken voor zowel primaire (verandering in depressieve symptomen) als secundaire uitkomstmaten (respons- en remissiepercentages), met *random-effects* modellen. We berekenden effectgroottes (Hedges' *g*) en risicoratio's (RR's) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI). De homogeniteit van deze uitkomsten werd beoordeeld met een I^2 -test met 95%-BI. Als er meerdere meetinstrumenten beschikbaar waren om de primaire uitkomst te meten, poolden we deze uitkomsten en berekenden we de gemiddelde effectgrootte (Hedges' *g*).

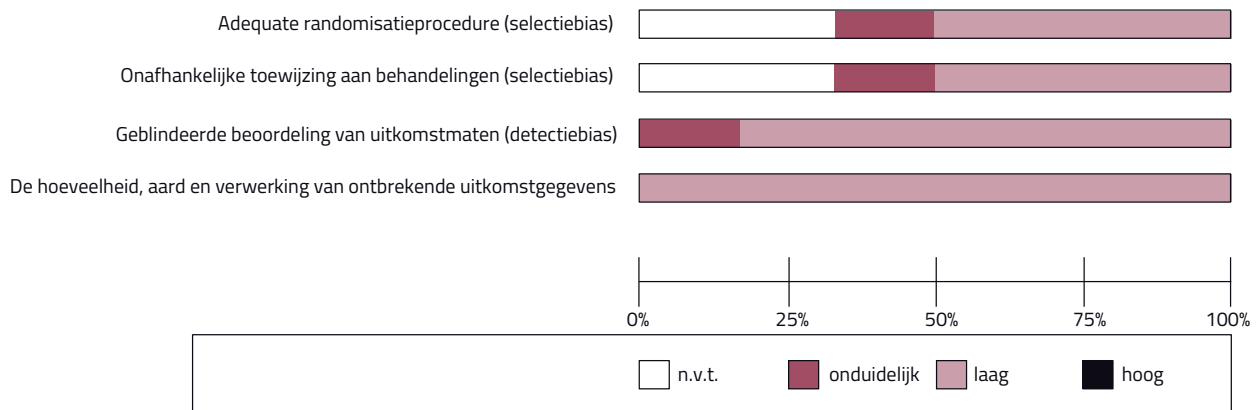
Ten tweede voerden we een metaregressie uit om de associatie tussen specifieke variabelen op studieniveau en de uitkomsten te onderzoeken. Daartoe verrichtten we univariate metaregressies met de variabelen: verhouding man/vrouw, gemiddelde leeftijd van deelnemers, tijd van meting na de start van de behandeling, type behandeling (gesprekstherapie, ADM en andere biologische behandeling), behandelingsduur, percentage uitval uit behandeling, gemiddelde depressie-ernst bij aanvang, leeftijd van aanvang van de eerste depressieve episode, aantal eerdere depressieve episodes, totale ziekteduur, duur van de huidige depressieve episode, zelfrapportage of door clinicus beoordeelde depressie-ernstscore en de aanwezigheid van een *intention-to-treat* analyse van de geëxtraheerde uitkomstmaten. Variabelen met een $p < 0,10$ werden vervolgens opgenomen in een multivariate metaregressie. Correlaties tussen deze opgenomen variabelen werden berekend om te controleren op multicollineariteit. Ten slotte onderzochten we mogelijke publicatiebias door inspectie van funnelplots en de test van Egger.

RESULTATEN

In totaal vonden we 2046 publicaties in de databasezoeking, 10 extra publicaties werden gehaald uit andere bronnen (figuur 1). Na het verwijderen van duplicaten en studies die niet voldeden aan in- en exclusiecriteria op basis van inspectie van de samenvattingen, namen we van 206 publicaties de volledige tekst door. Hiervan voldeden 11 onderzoeken aan de inclusiecriteria; slechts 6 onderzoeken hadden echter voldoende gegevens om in de meta-analyse te worden opgenomen. Kenmerken van deze 6 onderzoeken zijn samengevat in tabel 1. De geïncludeerde studies betroffen in totaal 942 personen met een depressieve stoornis, van wie een subgroep van 447 personen (47,5%) een comorbide PS had. Alle onderzoeken waren uitgevoerd in een poliklinische setting in Nederland ($n = 1$), Iran ($n = 1$), de Verenigde Staten ($n = 3$) en het Verenigd Koninkrijk ($n = 1$). De behandeling bestond uit verschillende soorten psychotherapie (cognitieve (gedrags)therapie, interpersoonlijke psychotherapie, gedragsactivering, psychodynamische

Figuur 1. Studietoelatingproces



Figuur 2. Samenvatting risico-op-biasbeoordeling

Beoordelingen voor elk criterium van de risk-of-biasbeoordeling. Beoordelingen zijn weergegeven als een proportie van de zes geïncludeerde studies.

interpersoonlijke psychotherapie: 8 condities; $n = 350$) en ADM (sertraline, paroxetine, nortriptyline en fluoxetine: 4 condities; $n = 592$).

Verandering in depressie-ernstscores werd gemeten met zelfrapportagevragenlijsten (BDI), metingen door een klinische beoordelaar (HDRS) of met beide instrumenten. Er waren responspercentages beschikbaar voor 4 onderzoeken (Fava e.a. 2002; Papakostas e.a. 2003; Fournier e.a. 2008; Lemmens e.a. 2015). Deze werden in deze studies gedefinieerd als een depressie-ernstvermindering van ten minste 50% of een vooraf gedefinieerde minimale verlaging van de score op de ernstschaal, of een combinatie van beide.

Remissiepercentages waren beschikbaar voor 4 onderzoeken (Hardy e.a. 1995; Fava e.a. 2002; Fournier e.a. 2008; Lemmens e.a. 2015) en waren gebaseerd op afkappunten op depressie-ernstschalen ($\text{HDRS} \leq 7$, $\text{BDI} \leq 9$, 10 of 15). In 1 studie rapporteerde men geen respons- en remissiepercentages (Moradveisi e.a. 2013).

De risico-op-biasbeoordeling is samengevat in **figuur 2**, waarbij het risico op bias laag werd ingeschat. Drie studies hadden een 'laag risico'-score op alle vier de criteria. In drie onderzoeken werd het randomisatieproces adequaat en onafhankelijk uitgevoerd en was er een laag risico op bias door uitvallers op basis van de hoeveelheid, aard en verwerking van ontbrekende gegevens. In vijf onderzoeken waren beoordelaars geblindeerd voor de toewijzing van behandelingen en/of de resultaten van eerdere beoordelingen.

De primaire uitkomstmaat, verandering in depressie-ernst, werd geanalyseerd met de effectgroottes (Hedges' g). De gemiddelde Hedges' g was 0,03 (95%-BI: -0,15-0,20; $p = 0,27$), wat duidde op het ontbreken van significante verschillen in gemiddelde depressie-ernstverandering tussen individuen met en zonder een PS. De heterogeniteit van de gepoolde effectgrootte was laag met een matig hoog BI ($I^2 = 17,6\%$; 95%-BI: 0,00-56,95). Effectgroottes voor de afzonderlijke studies zijn weergegeven in **figuur 3**.

Secundaire uitkomsten, respons- en remissiepercentages, werden geanalyseerd met RR's. In totaal voldeden 219 personen met een PS aan de responscriteria (58,2%), vergeleken met 209 personen zonder een PS (54,5%). De RR voor respons was 1,14 (95%-BI: 0,99-1,31; $p = 0,07$), er waren dus geen significante verschillen in reponspercentages tussen individuen met en zonder een PS. De heterogeniteit van deze resultaten was laag tot matig met matige tot hoge onzekerheid ($I^2 = 25,0\%$; 95%-BI: 0,0-68,0).

In totaal voldeden 98 personen met een PS aan de remissiecriteria (44,3%), vergeleken met 125 personen zonder PS (47,2%). De RR voor remissie was 0,895 (95%-BI: 0,736-1,089; $p = 0,27$), er waren dus geen significant verschillen in remissiepercentages tussen individuen met en zonder een PS. Deze resultaten hadden een lage tot matige heterogeniteit met hoge onzekerheid ($I^2 = 13,7\%$; 95%-BI: 0,0-56,0).

Vanwege ontbrekende gegevens konden we de metaregressie alleen toepassen voor de volgende variabelen: man-vrouwverhouding, gemiddelde leeftijd van deelnemers, tijdsduur van meting na behandeling, type behandeling (gesprekstherapie/ADM), behandelduur, percentage uitval, gemiddelde ernst van depressie bij aanvang, aantal eerdere depressieve episodes, duur van de huidige depressieve episode, zelfrapportage of door clinicus beoordeelde depressie-ernstscore en de aanwezigheid van een intent-to-treatanalyse. Man-vrouwverhouding ($\beta = 0,02$; $\text{SE} = 0,01$; $p = 0,09$) en tijdstip van meting na behandeling ($\beta = 0,02$; $\text{SE} = 0,01$; $p = 0,07$) voldeden aan het criterium van $p < 0,10$ en werden opgenomen in de multivariate metaregressie. Daarin bleef geen van de variabelen significant en was er geen indicatie voor multicollineariteit.

Ten slotte was er geen indicatie voor publicatiebias (asymmetrie) op basis van visuele inspectie van de funnelplot (**figuur 4**) en de test van Egger (intercept: -0,10; 95%-BI: -1,51-1,31; $p = 0,87$).

Tabel 1. Studiekarakteristieken

EERSTE AUTEUR (JAAR)	N (PS, GEEN PS)*	AANTAL PS-DIAGNOSES	BEHANDELING	WEKEN TOT METING NA AFLOOP BEHANDELING	UITKOMSTMAAT	
					DEPRESSIE-ERNSTINSTRUMENT	RESPONSCRITERIA
Lemmens (2015)	131 (45, 86)	A: 7 B: 4 C: 51 NOS: 1	CT IPT	30	BDI	BDI-daling tijdens TX ≥ 9
Moradveisi (2013)	80 (11, 69)	A: 2 B: 2 C: 16	GA SERT	13	HRSD; BDI	
Fournier (2008)	180 (86, 94)	A: 8 B: 8 C: 74 NOS: 35	CT PAR	CT: 13,8 PAR: 14,2 PLAC: 7,1	HRSD; BDI	CT & PAR: 1. HRSD ≤ 12 bij 16 w en HRSD ≤ 14 bij 14 w OR HRSD ≤ 12 bij 10 en 12 w of 2. HRSD ≤ 12 bij 12, 14 en 18 w PLAC: HRSD ≤ 12 bij 8 w
Papakostas (2003)	59 (35, 24)	A: 11 B: 17 C: 40	NOR	6	HRSD	HRSD-daling van start tot laatste meting ≥ 50%
Fava (2002)	378 (243, 135)	A: 99 B: 98 C: 219	FLU	8	HRSD	HRSD-daling tijdens TX ≥ 50%
Hardy (1995)	114 (27, 87)	A: 0 B: 0 C: 36	CGT 8/16 s PIP 8/16 s	8 s: 16 16 s: 37	BDI	-

*Aantal personen dat werd onderzocht op persoonlijkheidsstoornissen.

PS = persoonlijkheidsstoornis; CT = cognitiieve therapie; IPT = interpersoonlijke psychotherapie; GA = gedragsactivatie; SERT = sertraline; PAR = paroxetine; NOR = nortriptyline; FLU = fluoxetine; CGT = cognitiieve gedragstherapie; PIP = psychodynamische interpersoonlijke psychotherapie; s = sessies; BDI = Beck Depression Inventory; HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression; TX = behandeling; w = weken.

DISCUSSIE

Het doel van de huidige studie was om de impact van comorbide PS'en op de uitkomst van acute-fasebehandeling van depressie te onderzoeken door de resultaten van goed opgezette studies met gecontroleerde behandelingen te combineren. Van 11 geïdentificeerde onderzoeken konden we er 6 opnemen in de meta-analyse, met in totaal 12 behandelingscondities met verschillende soorten psychotherapie en ADM. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen individuen met en zonder een comorbide PS wat betreft gemiddelde verandering in depressie-ernst, respons- en remissiepercentages.

Onze bevindingen komen niet overeen met de resultaten van de recentste meta-analyses (Newton-Howes e.a. 2006; 2014) die wel dergelijke verschillen suggereren. Echter, in tegenstelling tot deze eerdere meta-analyses namen wij alleen studies met gecontroleerde behandelingen op waarin de diagnoses gebaseerd waren op (semi)gestructureerde interviews voor zowel depressie als PS, dit om bias te verminderen en de validiteit van resultaten te maximaliseren.

Opvallend is dat we ook bij de secundaire dichotome uitkomstmaten (respons en remissie) geen significante verschillen vonden tussen individuen met en zonder een comorbide PS; hierbij had een mogelijke vertekening kunnen optreden als gevolg van verschillen in ernst bij aanvang tussen individuen met en zonder PS. Deze bevinding is in tegenstelling tot eerdere meta-analyses (Newton-Howes e.a. 2006; 2014) maar in lijn met een meta-analyse waarin enkel gecontroleerde studies werden geïncludeerd (Kool e.a. 2005).

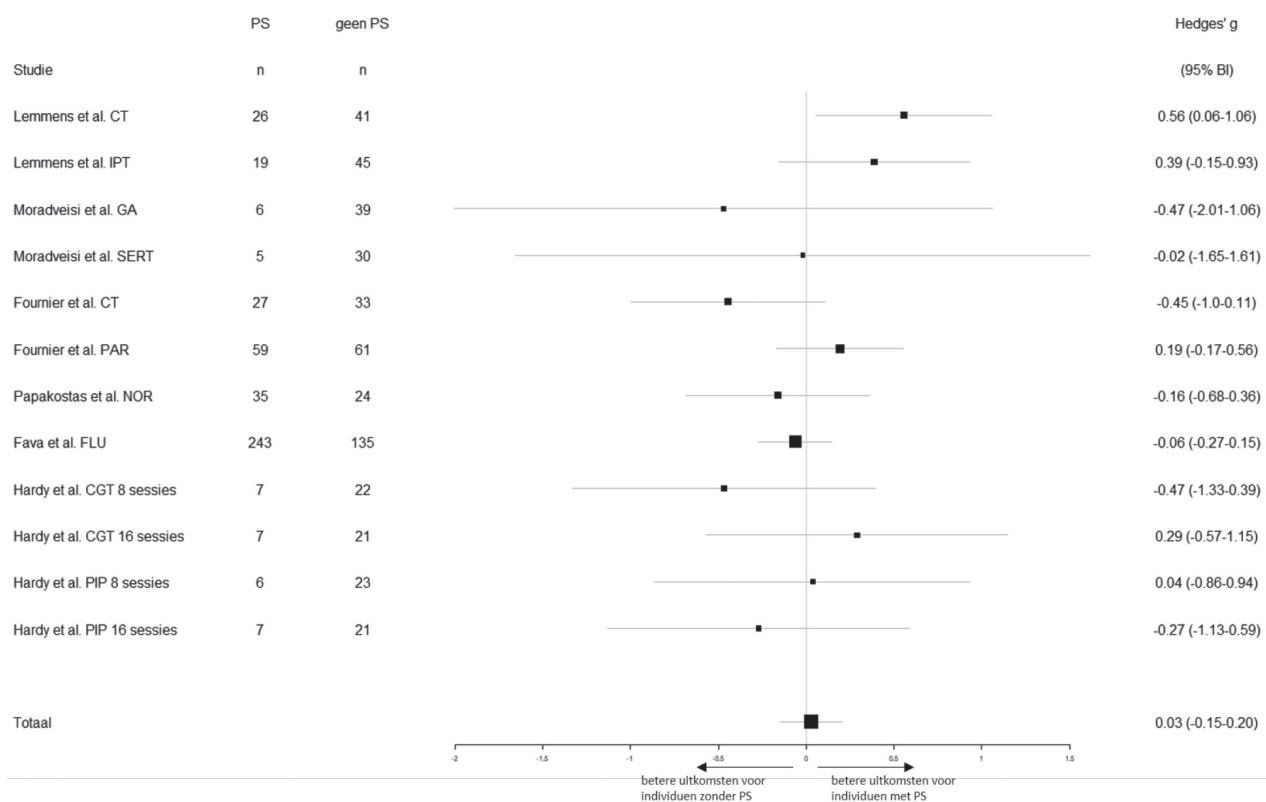
De resultaten vertonen overeenkomsten met die van een meta-analyse waarin men geen invloed van comorbide PS'en op de behandeling van angststoornissen rapporteerde (Olatunji e.a. 2010). Net als bij depressie hebben individuen met comorbide PS en een angststoornis een hogere symptoomernst bij aanvang, maar ervaren vergelijkbare klinische veranderingen als degenen zonder comorbide PS.

Beperkingen

In onze meta-analyse behandelen we niet de impact van comorbide PS op resultaten van depressiebehandeling op langere termijn (zoals terugval en recidief) en het

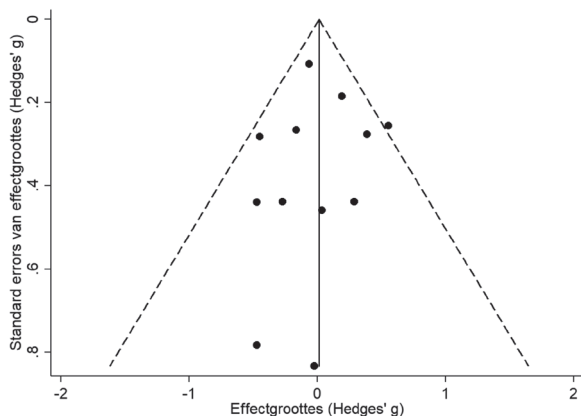
REMISSIECRITERIA	GEM.	GESLACHT	HUIDIGE EPISODE			GEM. AANTAL EERDERE EPISODEN
	LEEFTIJD	(% VROUW)	GEM. DUUR IN MAANDEN	GEM. ERNST BIJ AANVANG	GEM. ERNST NA AFLOOP BEHANDELING	
Post-TX BDI ≤ 9	41,4	67,1%	-	29,9	14,8	-
	31,4	85,0%	5,9	HDRS: 21,4	-	1,0
Responscriteria + post-TX HRSD ≤ 7	40	59,0%	46	HRSD: 23,8 BDI: 33,1	HRSD: 11,1 BDI: 12,4	2,4
	41,1	50,0%	96,2	21,1	15,0	0,9
Post-TX HRSD ≤ 7	39,9	55,0%	43,2	19,7	10,5	2,2
Post-TX BDI ≤ 15	40,3	53,0%	-	21,3	9,5	-

Figuur 3. Effecten van comorbide persoonlijkheidsstoornis op effectgroottes (Hedges' g)



PS = persoonlijkheidsstoornis, BI = betrouwbaarheidsinterval, CT = cognitieve therapie; IPT = interpersoonlijke psychotherapie; GA = gedragsactivatie; SERT = sertraline; PAR = paroxetine; CGT = cognitieve gedragstherapie; NOR = nortriptyline; FLU = fluoxetine; PIP = psychodynamische interpersoonlijke psychotherapie

Figuur 4. Funnelplot voor detectie van publicatiebias



natuurlijk beloop van depressies; dit beschouwen we als een beperking. Een eerdere metasynthese van reviews meldde slechts één studie waarin dit werd onderzocht. Comorbide PS was in deze studie geassocieerd met terugval of recidief echter zonder correctie voor aanzienlijke residuale symptomen bij de groep met comorbide PS; in deze metasynthese bleken verder alleen mishandeling in de kindertijd en restverschijnselen na de behandeling consistent slechtere langetermijnresultaten bij depressie te voorspellen (Buckman e.a. 2018).

In een recente analyse van individuele patiëntgegevens vond men lagere niveaus van sociaal functioneren bij individuen met een comorbide PS 6 maanden na afloop van de behandeling (Newton-Howes e.a. 2018). Dit kan tot op zekere hoogte verband houden met hogere interpersoonlijke en dagelijkse stress, factoren die echter zeer beperkt van belang blijken voor een groter risico op terugval en recidief (Buckman e.a. 2018). Daarnaast zijn de gebruikte data evenzeer onderhevig aan de verschillende bronnen van bias als de data van onderzoeken naar acute-fasebehandeling, waardoor de betrouwbaarheid van deze conclusies in twijfel kan worden getrokken.

Dit leidt tot een tweede beperking van onze meta-analyse: we konden maar weinig studies opnemen na toepassing van onze strenge inclusiecriteria. Met het geringe aantal beschikbare studies hebben we verschillende behandelingen binnen één studie apart beoordeeld, waarbij we geen rekening hielden met eventuele clustering van uitkomsten, hetgeen een derde beperking is.

Een vierde beperking is dat er door het geringe aantal studies, maar ook door het vóórkomen van meerdere persoonlijkheidsstoornissen bij één individu, geen conclusies kunnen worden getrokken over specifieke (clusters van) persoonlijkheidsstoornissen.

Een vijfde beperking is dat we geen onderzoeken hebben geïncludeerd die een dimensionale persoonlijkheidsdiagnose hebben gebruikt. Ondanks de verschuiving van categorische naar dimensionale persoonlijk-

heidsconstructies, lijkt het definiëren van een klinisch significante persoonlijkheidsstoornis op basis van dimensionale scores moeilijk en bevindt het zich in de beginfase van ontwikkeling.

Een laatste beperking is dat we slechts publicaties tot 3 april 2017 hebben opgenomen. Een aanvullende niet-systematische search in PubMed leverde slechts één studie op die aan onze criteria voldeed. Daarin concludeerden de auteurs dat behandelings-effectiviteit niet werd beïnvloed door comorbide PS (Erkens e.a. 2018). Tevens vonden we een heel recente meta-analyse naar de rol van comorbide PS bij farmacologische interventies bij stemmingsstoornissen (Kavanagh e.a. 2021). Ook deze auteurs kwamen tot de conclusie dat comorbide PS geen invloed heeft op de effectiviteit van farmacotherapie bij depressie.

Conceptuele problemen

Tijdens het onderzoeken van en nadenken over de mogelijke impact van comorbide PS'en op depressiebehandeling worden er eveneens conceptuele problemen duidelijk. De introductie van as 1- en as 2-stoornissen in de DSM-III in 1980 maakte het traditionele nosologische onderscheid operationeel tussen de huidige ziekte (*state*) en als stabiel veronderstelde persoonlijkheid (*trait*). Hoewel eenvoudige modellen op het eerste gezicht duidelijkheid kunnen verschaffen, kunnen ze bij nadere beschouwing conceptuele problemen creëren. Hoe verhouden depressie en persoonlijkheid zich tot elkaar, en, het relevantst voor de onderzoeksvraag in deze studie, in hoeverre zijn ze echt verschillend? De relatie tussen depressie en PS kan in het algemeen op drie manieren worden benaderd, met alle drie relevantie in de context van de huidige en eerdere meta-analyses.

Ten eerste kunnen PS en depressie elkaars fenotype beïnvloeden, een zogenaamde pathoplastische relatie. Een goed onderzocht, maar niet onomstreden (Morey e.a. 2010) voorbeeld van pathoplasticiteit is het state-effect van depressie op persoonlijkheid: personen met een depressie zullen waarschijnlijk andere, negatievere zelf-representaties geven in vergelijking met hun rapportage in niet-depressieve toestand.

Dit wordt geïllustreerd door studies die aantonen dat de scores op neuroticisme hoog zijn bij personen met een depressie, hoger bij personen met een ernstige depressie en weer normaliseren na een succesvolle depressiebehandeling (Skodol e.a. 1999). Nog overtuigender zijn de herhaalde bevindingen dat een substantieel aantal individuen met een comorbide PS, zelfs als die betrouwbaar is vastgesteld, niet meer aan de criteria voor een PS-diagnose voldoen na succesvolle depressiebehandeling (Roberts e.a. 2017).

Het onderscheid tussen PS en depressie wordt verder vervaagd vanuit nog een ander perspectief; er zijn enkele studies die verbeteringen van de persoonlijkheidsproblemen tijdens een depressiebehandeling rapporteren, zelfs als er geen verbetering van depressieve

symptomen optreedt (bijvoorbeeld Tang e.a. 2009). Een studie leverde zelfs bewijs op dat paroxetine niet alleen de persoonlijkheidstrekken neuroticisme en extraversie direct verbetert, maar dat het antidepressieve effect van paroxetine kan worden verklaard door deze verandering van persoonlijkheidskenmerken (Tang e.a. 2009). Ten tweede kan de relatie tussen PS en depressie worden geconceptualiseerd door uit te gaan van de veronderstelling dat PS depressie (kwetsbaarheid) veroorzaakt, of omgekeerd, dat een depressie de PS veroorzaakt. Dit laatste staat bekend als de littekenhypothese: de ervaring van het lijden aan een depressie kan blijvende effecten hebben op gedachten, emoties, gedrag en dagelijks functioneren, wat juist weer de kwetsbaarheid voor het ontstaan van nieuwe depressieve episoden kan vergroten (Kendler & Gardner 2016).

Het blijft echter een open vraag of deze 'littekens' opgevat kunnen worden als persoonlijkheidsveranderingen of beter gezien kunnen worden als subtiele resterende symptomen van één of meer depressieve episoden. Waarschijnlijk vervaagt het onderscheid tussen PS en depressie steeds verder naarmate de stemmingsstoornis zich transformeert naar ernstiger stadia. Dit draagt bij aan de argumenten voor een voorzichtige beoordeling van PS in het diagnostische proces bij personen met een depressieve stoornis, zeker bij recidiverende depressies. Ten derde is er de zienswijze dat PS en depressie onderliggend gezamenlijke oorzakelijke factoren delen zoals genetische kwetsbaarheid, neurobiologische processen of trauma in de kindertijd (Kendler e.a. 2011). Daarmee is en blijft het onderzoeken van de complexe relaties tussen PS en depressie een uitdagende taak voor zowel onderzoekers als klinici. Wat behandelen behandelingen voor depressie? Het voor de hand liggende antwoord is depressie, maar als we de literatuur overzien, zou het antwoord ook PS, of depressie én PS kunnen zijn, of zelfs de potentiële mechanismen die ten grondslag liggen aan zowel depressie als PS. Al deze antwoorden kunnen gedeeltelijk waar zijn (Van & Kool 2018).

CONCLUSIE

In dit onderzoeksveld worden studies gekenmerkt door uiteenlopende meetinstrumenten, methodologieën en toegepaste behandelingen, die tegenstrijdige resultaten opleveren en daardoor klinisch weinig houvast bieden. Op basis van de bevindingen van de huidige meta-analyse, en rekening houdend met de complexe relaties tussen depressie en PS, dienen echter ook patiënten met een depressieve stoornis en een comorbide PS evidence-based depressiebehandelingen te krijgen, zoals ook beschreven in vigerende richtlijnen. Hun behandelingsuitkomst in de acute fase lijkt niet slechter dan bij personen met depressie zonder comorbide PS.

NOOT

1 Een korte versie van dit artikel werd eerder gepubliceerd in *Psychotherapy and Psychosomatics* (2020; 89: 109-10) met als titel 'Effectiveness of acute-phase treatment of depression is not influenced by comorbid personality disorders: results from a meta-analysis and meta-regression'.

LITERATUUR

- Berk M, Boyce P, Hamilton A, Morris G, Outhred T, Das P, e.a. Personality: Distraction or driver in the diagnosis of depression. *Personal Ment Health* 2018; 12: 126-30.
- Black DW, Bell S, Hulbert J, Nasrallah A. The importance of Axis II in patients with major depression. A controlled study. *J Affect Disord* 1988; 14: 115-22.
- Buckman JEJ, Underwood A, Clarke K, Saunders R, Hollon SD, Fearon P, e.a. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clin Psychol Rev* 2018; 64: 13-38.
- Chartonas D, Kyratsous M, Dracass S, Lee T, Bhui K. Personality disorder: still the patients psychiatrists dislike? *BJPsych Bull* 2017; 41: 12-7.
- Erkens N, Schramm E, Kriston L, Hautzinger M, Harter M, Schweiger U, e.a. Association of comorbid personality disorders with clinical characteristics and outcome in a randomized controlled trial comparing two psychotherapies for early-onset persistent depressive disorder. *J Affect Disord* 2018; 229: 262-8.
- Fava M, Farabaugh AH, Sickinger AH, Wright JE, Sonawalla S, e.a. Personality disorders and depression. *Psychol Med* 2002; 32: 1049-57.
- Fournier JC, DeRubeis RJ, Shelton RC, Gallop R, Amsterdam JD, Hollon SD. Antidepressant medications v. cognitive therapy in people with depression with or without personality disorder. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 124-9.
- Friborg O, Martinsen EW, Martinussen M, Kaiser S, Overgard KT, Rosenvinge JH. Comorbidity of personality disorders in mood disorders: a meta-analytic review of 122 studies from 1988 to 2010. *J Affect Disord* 2014; 152-4: 1-11.
- Hardy GE, Barkham M, Shapiro DA, Stiles WB, Rees A, Reynolds S. Impact of Cluster C personality disorders on outcomes of contrasting brief psychotherapies for depression. *J Consult Clin Psychol* 1995; 63: 997-1004.
- Kavanagh BE, Ashton MM, Cowdery SP, Dean OM, Turner A, Berk M, e.a. Systematic review and meta-analysis of the role of personality disorder in randomised controlled trials of pharmacological interventions for adults with mood disorders. *J Affect Disord* 2021; 279: 711-21.
- Kendler KS, Aggen SH, Knudsen GP, Roysamb E, Neale MC, Reichborn-Kjennerud T. The structure of genetic and environmental risk factors for syndromal and subsyndromal common DSM-IV axis I and all axis II disorders. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 29-39.
- Kendler KS, Gardner CO. Depressive vulnerability, stressful life events and episode onset of major depression: a longitudinal model. *Psychol Med* 2016; 46: 1865-74.
- Kool S, Schoevers R, de Maat S, Van R, Molenaar P, Vink A, e.a. Efficacy of pharmacotherapy in depressed patients with and without personality disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2005; 88: 269-78.
- Lemmens LH, Arntz A, Peeters F, Hollon SD, Roefs A, Huibers MJ. Clinical effectiveness of cognitive therapy v. interpersonal psychotherapy for depression: results of a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2015; 45: 2095-110.
- Moradveisi L, Huibers MJ, Renner F, Arasteh M, Arntz A. The influence of comorbid personality disorder on the effects of behavioural activation vs. antidepressant medication for major depressive disorder: results from a randomized trial in Iran. *Behav Res Ther* 2013; 51: 499-506.

- Morey LC, Shea MT, Markowitz JC, Stout RL, Hopwood CJ, Gunderson JG, et al. State effects of major depression on the assessment of personality and personality disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 528-35.
- Mulder RT. Personality pathology and treatment outcome in major depression: a review. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 359-71.
- Mulder RT. The influence of personality on the treatment outcome of psychopathology. *World Psychiatry* 2011; 10: 116-7.
- Newton-Howes G, Mulder R, Ellis PM, Boden JM, Joyce P. Predictive utility of personality disorder in depression: comparison of outcomes and taxonomic approach. *J Pers Disord* 2018; 32(4): 513-26.
- Newton-Howes G, Tyrer P, Johnson T. Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 13-20.
- Newton-Howes G, Tyrer P, Johnson T, Mulder R, Kool S, Dekker J, et al. Influence of personality on the outcome of treatment in depression: systematic review and meta-analysis. *J Pers Disord* 2014; 28: 577-93.
- Olatunji BO, Cisler JM, Tolin DF. A meta-analysis of the influence of comorbidity on treatment outcome in the anxiety disorders. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 642-54.
- Papakostas GI, Petersen TJ, Farabaugh AH, Murakami JL, Pava JA, Alpert JE, et al. Psychiatric Comorbidity as a predictor of clinical response to nortriptyline in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiat* 2003; 64: 1357-61.
- Roberts BW, Luo J, Briley DA, Chow PI, Su R, Hill PL. A systematic review of personality trait change through intervention. *Psychol Bull* 2017; 143: 117-41.
- Skodol AE, Stout RL, McGlashan TH, Grilo CM, Gunderson JG, Shea MT, et al. Co-occurrence of mood and personality disorders: a report from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS). *Depress Anxiety* 1999; 10: 175-82.
- Tang TZ, DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam J, Shelton R, Schalet B. Personality change during depression treatment: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 1322-30.
- van Bronswijk SC, Lemmens L, Viechtbauer W, Huibers MJH, Arntz A, Peeters F. The impact of personality disorder pathology on the effectiveness of Cognitive Therapy and Interpersonal Psychotherapy for Major Depressive Disorder. *J Affect Disord* 2018; 225: 530-8.
- Van HL, Kool M. What we do, do not, and need to know about comorbid depression and personality disorders. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 776-8.

