

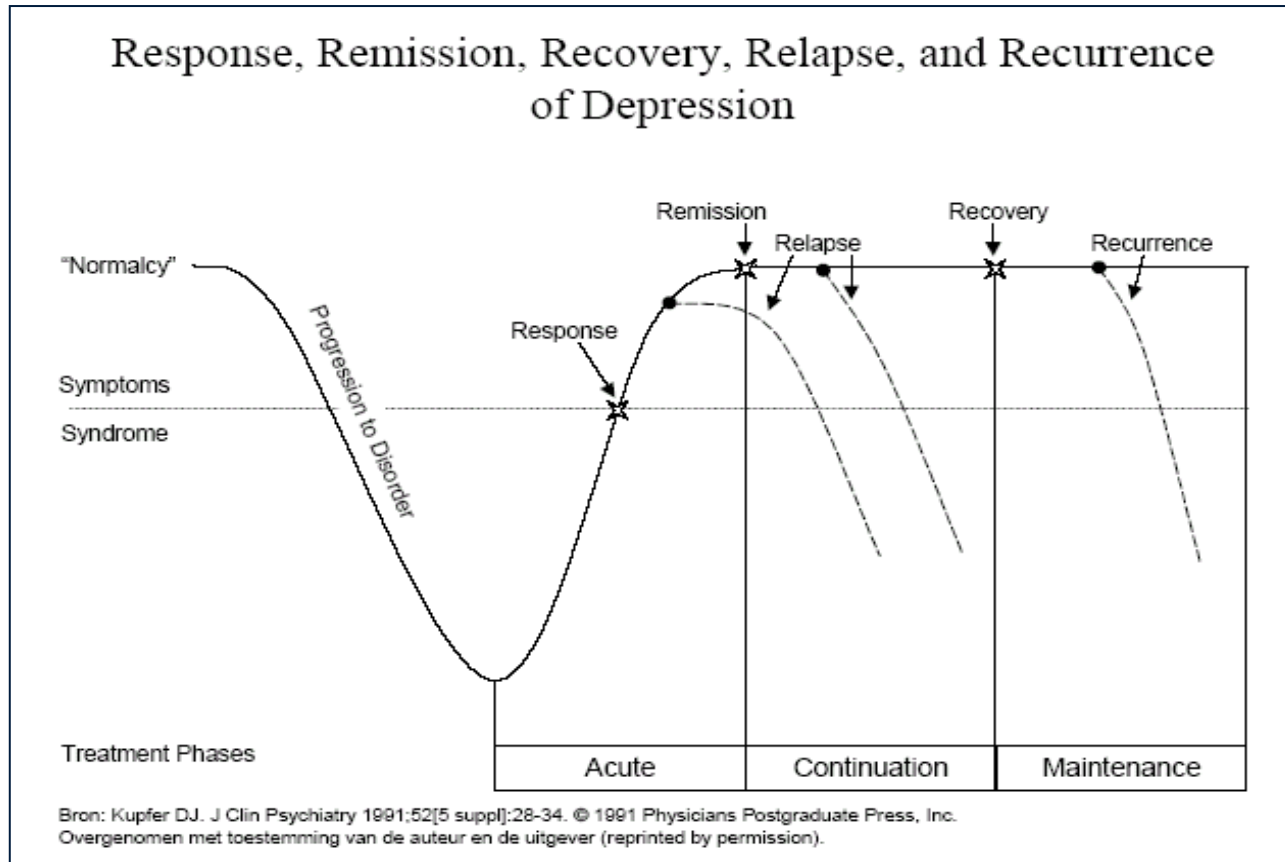
Therapieresistent, hardnekkig, moeilijk behandelbaar, onbehandelbaar; wat moeten we met die woorden en wat hebben we er eigenlijk aan in de praktijk?

Frenk Peeters

Professor of Clinical Psychology
Department of Clinical Psychological Science
Faculty of Psychology and Neuroscience
Maastricht University



Therapie-resistente depressie



Therapie-resistente depressie

634 SEPTEMBER 21, 1963 IN ENGLAND NOW—LETTERS TO THE EDITOR THE LANCET

In England Now

A Running Commentary by Peripatetic Correspondents

BURIED treasure is always a romantic subject, but we had not had personal experience of it until this summer. Three years ago we spent an Easter holiday in Galloway, in a caravan beside a stream. There was an island in the middle of the burn which became the scene of piratical activity on the part of the children, who buried some coppers there in a tin box. They always said that they would return some day and dig them up again. I little thought that this would ever happen, but fate took us back there last month. The children were highly excited. They could not remember what the box was like nor what markings of the spot they had used, so to forestall disappointment I uttered warnings that we might not be able to locate it, that it might have been washed away, and so on; but they were confident of success.

We found the place all right, and sure enough there was the island. The burn, however, was in spate. The children and I had to don our Wellingtons to get across, and the youngest had to be carried. The island was about fifteen feet

Letters to the Editor

COMBINING THE ANTIDEPRESSANT DRUGS

SIR,—Despite the animal experiments quoted by Dr. Nymark and Dr. Nielson (Sept. 7), and the warnings of the drug manufacturers, it has been found possible, in actual practice, to treat literally hundreds of patients with combinations of the monoamineoxidase inhibitors, such as iproniazid ('Marsilid') or phenelzine ('Nardil') together with imipramine ('Tofranil') or amitriptyline ('Tryptizol') for over two years now. The two groups can also in practice be safely used one after the other, or one before the other, with no long interval between them. It is true that hypotensive reactions are more common, and severe temporary falls in blood-pressure, and occasionally fevers, can occur. But these complications can also appear when these drugs are used on their own. When they are given together, patients should be especially warned about their possible occurrence, and the dose of each group of

Psychopharmacologia (Berl.) 11, 18—30 (1967)

The Action of Reserpine in Imipramine-Resistant Depressive Patients

Clinical and Biochemical Study

L. HAŠKOVEC

Psychiatric Clinic of the Hygienic Faculty and Psychiatric Clinic of the Charles University (Head Prof. Dr. VONDRÁČEK V., Dr. Sc. and Dr. JANDA Z.)

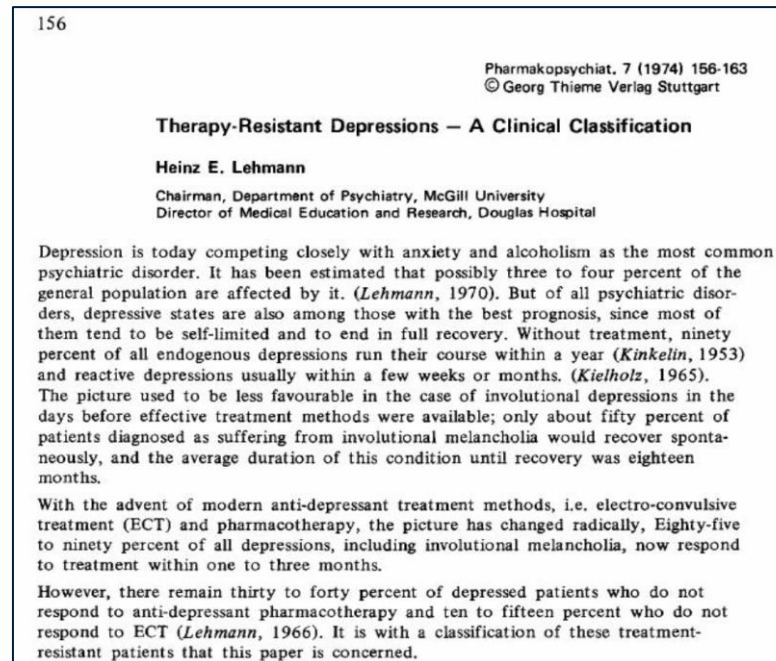
K. RYŠÁNEK

Medical Clinic of the Postgraduate Medical Institute (Head Prof. Dr. ŠMAHEL O., Dr. Sc.), Prague, Czechoslovakia

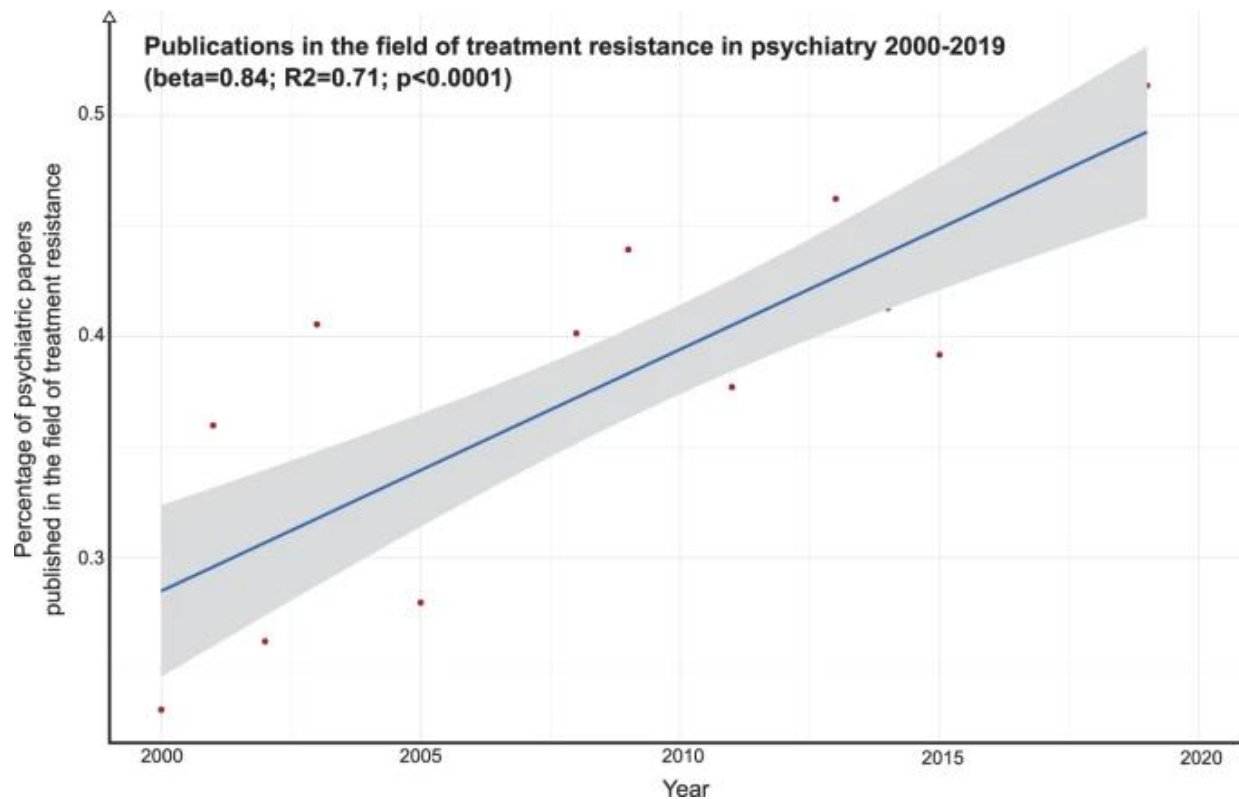
Received July 29/November 10, 1966

Therapie-resistente depressie

- De term wordt gebruikt vanaf 1974



Aantal en proportie van publicaties neemt toe



Howes et al, 2021

Therapie-resistente depressie

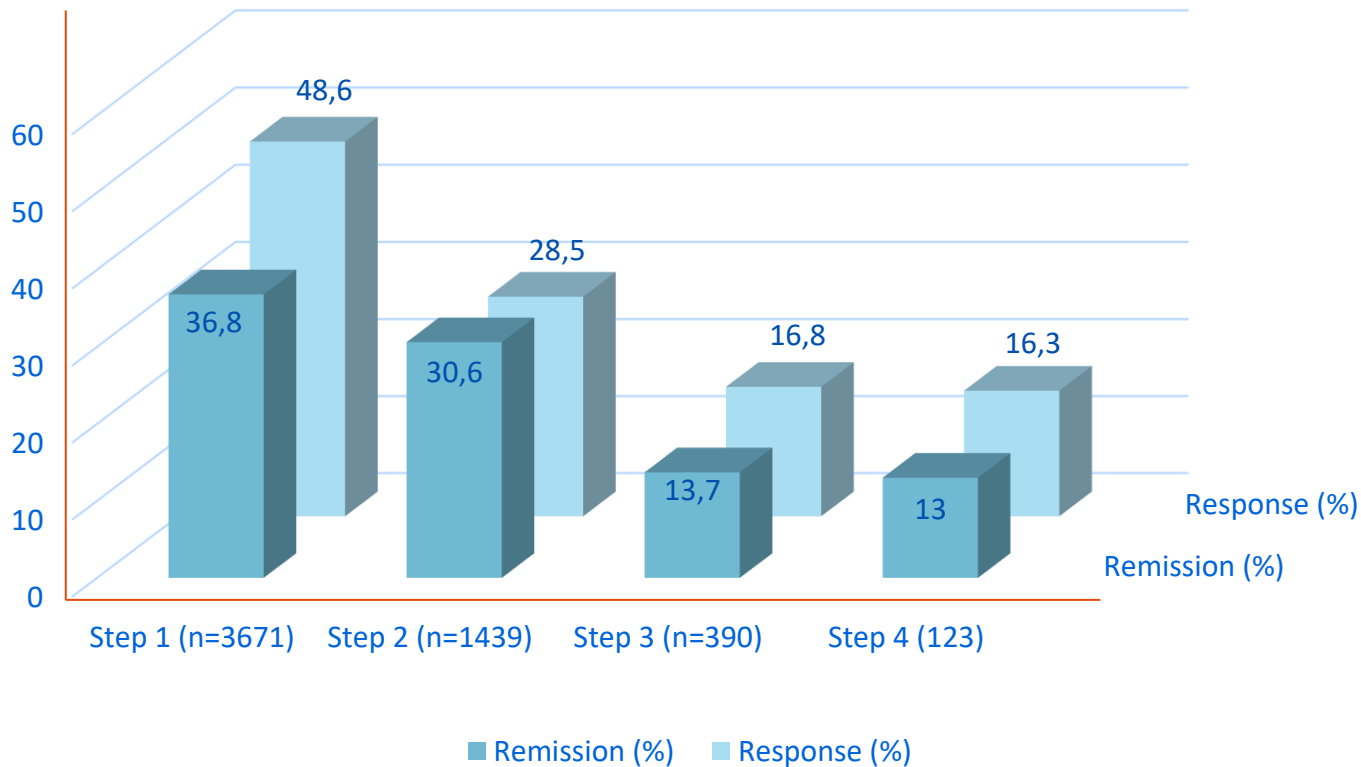
- De term wordt gebruikt vanaf 1974
- De moeilijk te behandelen depressie
- De pseudo - TRD
- De chronische depressie
- De 'echte' TRD

Therapie-resistente depressie

- De 'echte' TRD:
 - Diagnose correct
 - Behandeling adequaat
 - Inadequate respons

TRD is niet aan- of afwezig maar bevindt zich op een continuum

STAR-D studie



What's in a name?

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 pseudo-resistentie. 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-Apelboom 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 uit-

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.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

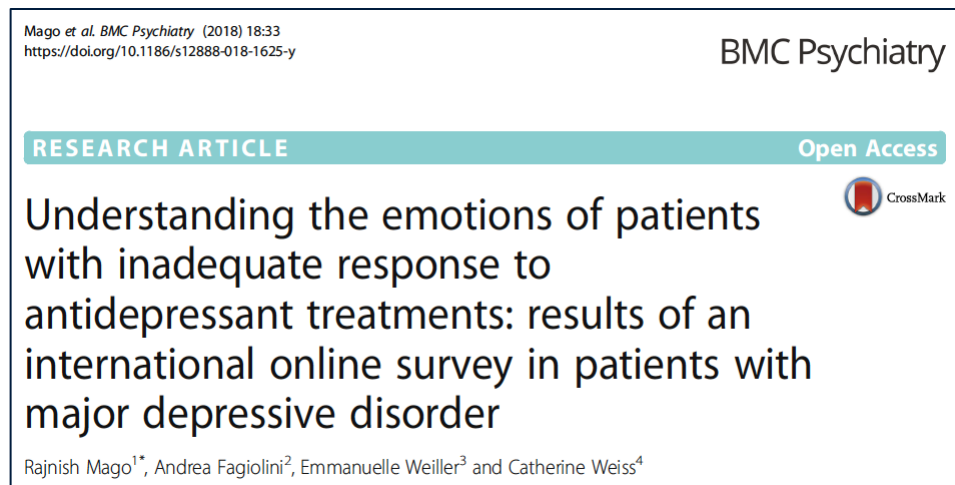
What's in a name?



" U MOET NIET TE VEEL VERWACHTEN
VAN DEZE THERAPIE "

Wat betekent non-respons bij behandeling voor patiënten?

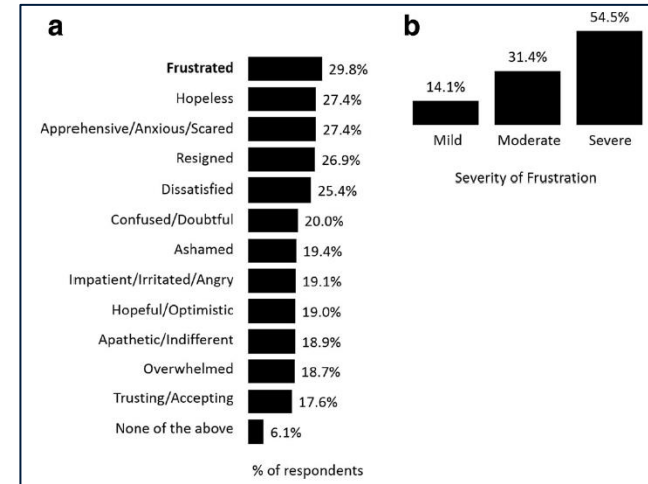
- Online survey bij 2096 patiënten die minstens 6 weken antidepressieve medicatie gebruikten zonder resultaat



Emoties bij patiënten

Emoties over uitblijven van goed effect van medicatie

- Frustratie wordt het meest gemeld (30%, fig. a) maar behandelaars schatten dit op 11%
- Bij 86% van degenen die frustratie melden is die matig tot ernstig van aard (fig. b)
- Meeste frustratie bij langer durende depressie, eerste depressie op jongere leeftijd, impact op dagelijks functioneren



Emoties over behandelaar bij uitblijven van goed effect van medicatie

- Positieve emoties bij aanzienlijk deel respondenten (fig. a)
- Frustratie bij 19% (fig. a) doch slechts als zodanig ingeschat door 5% van behandelaars
- Hiervan 78% matig tot ernstige frustratie (fig. b)

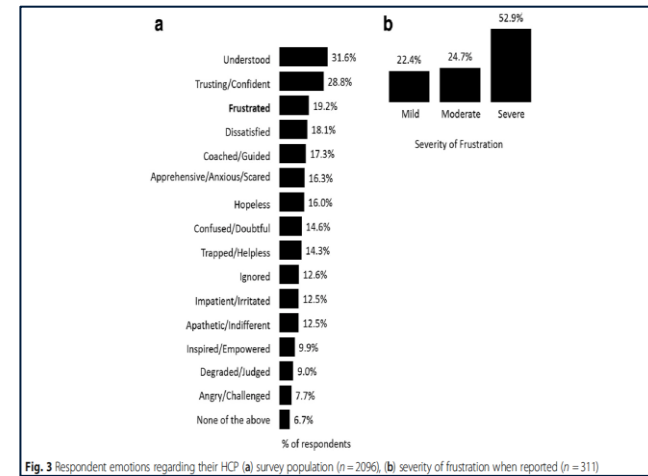


Fig. 3 Respondent emotions regarding their HCP (a) survey population (n = 2096), (b) severity of frustration when reported (n = 311)

What's in a name?

- Induceert pessimisme
- Suggereert geen verdere mogelijkheden
- Wat is voldoende respons, wanneer is het goed genoeg?
 - Symptomen
 - Welbevinden

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 pseudo-resistentie. 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-Apelboom 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 uit-

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.

Frank 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

Waarom mate van hardnekkigheid vaststellen en dat homogeen doen?

Populatie



Individu

- Prevalentie
- Homogene definitie
 - maakt studies naar effectiviteit van behandelingen onderling beter vergelijkbaar
 - maakt studies naar vervolgstategieën goed vergelijkbaar
 - predictie (kans op verbetering)
 - prescriptie (maakt inzichtelijk wat meest zinvolle achtereenvolgende behandelstappen kunnen zijn)
- Geeft inzicht in aantal en soort eerdere behandelingen
- Inschatten verdere kans op verbetering

Hoe mate van hardnekkigheid vast te stellen?



- 5 stadiëringsmodellen
 - ATHF (1990)
 - Thase & Rush (1997)
 - European Staging Method (1999)
 - Massachusetts General Hospital Staging model (2003)
 - Maudsley Staging Model (2009)
- Ontwikkeling modellen over tijd
- Additionele prognostische factoren
- The Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD; 2016)

Prognostische factoren voor behandeluitkomst: de DM-TRD

- Ernst en duur
- Dysfunctioneren
- Duur
- Comorbiditeit
- Stressoren
- Behandel voorgeschiedenis
(psychotherapeutisch en biologisch)

Dutch Measure for staging Therapy-Resistant-Depression (DM-TRD)
in te vullen door behandelaar/onderzoeker

F.P.L.M. Peeters, H.G. Ruhé, J. Spijker, A.H. Schene
Gebaseerd op de Maudsley Staging Method for TRD: Frazar et al. J Clin Psychiatry 2008; 70: 177-84

Naam: _____
Geb. Datum: _____
Afname datum: _____
Tijdstip: _____
Interviewer: _____

NB: Alle vragen hebben betrekking op de **huidige episode** (zie instructie)


Dimensie	Specificatie	Score
1. Duur (huidige episode; zie instructie)	1: Acuut (≤ 12 maanden) 2: Subacuut (13-24 maanden) 3: Chronisch (> 24 maanden)	Score: _____ Specificeer: _____ maanden
2. Ernst van symptomen (meest ernstig t.t.v. huidige episode; of DSM-IV criteria)	1: Subklinische depressie Klinische depressie: 2: Licht 3: Matig 4: Ernstig zonder psychose 5: Ernstig met psychose	Score: _____
3. Nivo van functioneren (GAF) (meest ernstig t.t.v. huidige episode)	0: Geen beperkingen (GAF 90-100) 1: Lichte beperkingen (GAF 60-90) 2: Matige beperkingen (GAF 30-60) 3: Ernstige beperkingen (GAF <30)	Score: _____
4. Comorbide angstsymptomen (huidige episode; t.t.v. invullen van deze lijst)	0: Nee 0.5: Ja, maar geen gedagnostiseerde DSM-IV stoornis 1: Ja, ≥1 gedagnostiseerde DSM-IV stoornis	Score: _____
5. Comorbide persoonlijkheidsstoornis (huidige episode; t.t.v. invullen van deze lijst)	0: Nee 0.5: Ja, maar geen SCID-II gedagnostiseerde stoornis 1: Ja, ≥1 SCID-II gedagnostiseerde stoornis	Score: _____
6. Actuele psychosociale stressoren (huidige episode; volgens DSM-IV as-4)	0: Geen 1: ≥1 Psychosociale stressor	Score: _____ Specificeer: _____
7. Niet-effectieve eerdere behandelingen (huidige episode)		
7a. Antidepressiva (alleen huidige episode; ≥4 weken, standaarddosering)	0: 0 middelen 1: 1-2 middelen 2: 3-4 middelen 3: 5-6 middelen 4: 7-10 middelen 5: >10 middelen	Score: _____ Specificeer: _____
7b. Augmentatie en/of combinatie (alleen huidige episode; ≥4 weken, standaarddosering)	0: Geen 1: 1-2 middelen 2: 3-4 middelen 3: 5-6 middelen	Score: _____ Specificeer: _____
7c. Elektroconvulsie therapie (huidige episode)	0: Geen 1: Minimaal 6 sessies ECT (UL en/of BL) OF ≥8 sessie met goede respons	Score: _____
7d. Psychotherapie (huidige episode)	0: Geen 0.5: Supportieve gesprekstherapie 1: Geprotocolleerde psychotherapie* * Minimaal 12 sessies CBT, IPT of KPSP	Score: _____ Specificeer: _____
7e. Geïntensiveerde behandeling (huidige episode)	0: Geen 0.5: Dagbehandeling (<12 weken en/of <3 dgn/week) 1: Dagbehandeling (≥12 weken; ≥3 dagen/week) 2: Klinische ontsame (≥4 weken)	Score: _____ Specificeer: _____
Totaalscore		0,0
DM-TRD	D (ration) 0 S (eerth) 0 T (treatment) 0	

Mate van hardnekkigheid als prognostisch instrument

RESEARCH ARTICLE

WILEY  ANXIETY AND DEPRESSION
ASSOCIATION OF AMERICA

Predicting clinical course in major depressive disorder: The association between DM-TRD score and symptom severity over time in 1115 outpatients

D. A. van Dijk MD^{1,2}  | Th. M. van den Boogaard^{1,2} | M. L. Deen¹ | J. Spijker³ |
H. G. Ruhé⁴ | F. P. M. L. Peeters^{5,6}

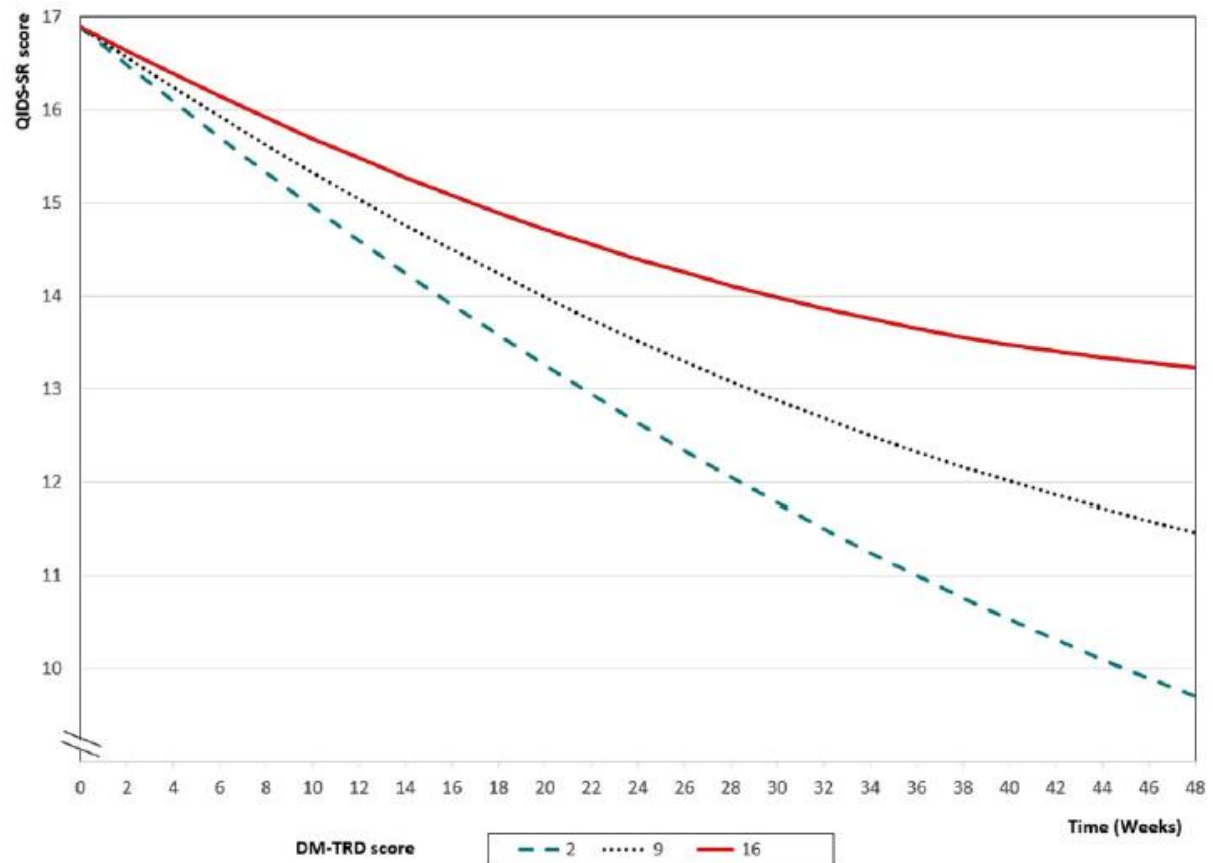
Mate van hardnekkigheid als prognostisch instrument

RESEARCH ARTICLE

WILEY
ADAA
ANXIETY AND DEPRESSION
ASSOCIATION OF AMERICA

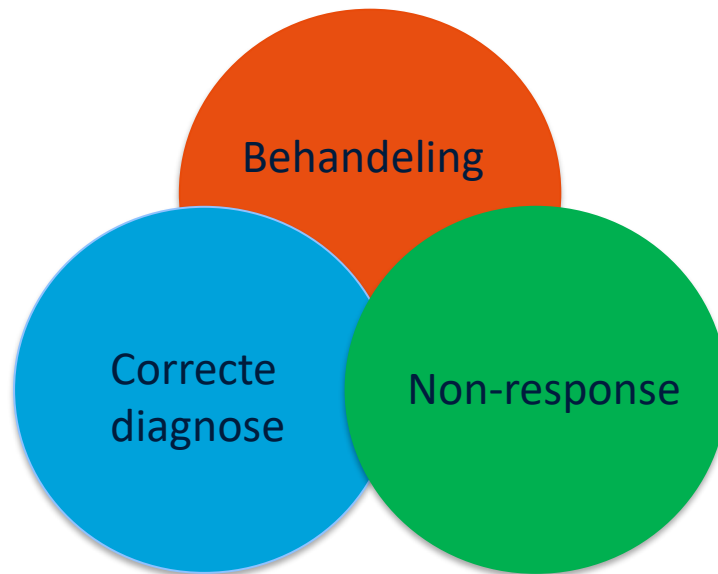
Predicting clinical course in major depressive disorder: The association between DM-TRD score and symptom severity over time in 1115 outpatients

D. A. van Dijk MD^{1,2} | Th. M. van den Boogaard^{1,2} | M. L. Deen¹ | J. Spijker³ | H. G. Ruhé⁴ | F. P. M. L. Peeters^{5,6}



Het gaat maar niet beter; wat te doen?

Depressie?



Het gaat maar niet beter; wat te doen?

Depressie?

Trap niet in de
as-2 valkuil!

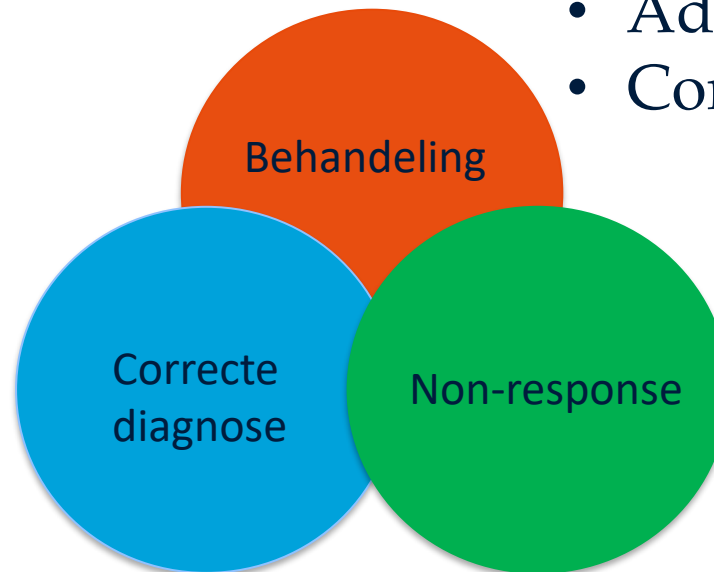


"MET EEN THERAPIETJE VAN
PAKWEG ZES, ZEVEN JAARTJES
BEN TIJ WEER HELEMAAL GOED BIJ JE HOOFD."



Het gaat maar niet beter; wat te doen?

- Wat is er gedaan?
- Adequaat?
- Compliance?



Depressie?

Trap niet in de
as-2 valkuil!

- Hoe vastgesteld?
- Wat gaat er niet beter?

Echt hardnekkig?

Behandel volgens richtlijnen, maak een plan en doe dat consequent

- Farmacotherapie
- Psychotherapie

Tussen respons en resistentie: pseudo-resistentie bij de behandeling van een depressieve stoornis

G. Steegen, K.C.E.E.R. Catthoor, B.G.C. Sabbe, T. Dreesen, F. Vandendriessche, J. Detraux

Psychologische interventies

De toevoeging van een psychologische interventie aan een psychofarmacologische behandeling lijkt de therapietrouw voor antidepressiva te kunnen verhogen (Pampallona e.a. 2004). Het geeft de mogelijkheid om psychologische barrières voor een goede therapietrouw bespreekbaar te maken.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE - JAARGANG 63 - MAART 2021

p. 193-194

Echte hardnekkig?

Behandel volgens richtlijnen, maak een plan en doe dat consequent

- Farmacotherapie
- Psychotherapie
- Neurostimulatie

Netwerk Hardnekkige Depressie



Ambitie: verbeteren van het perspectief van patienten met een hardnekkige depressie.

Hardnekkige depressie: chronische en/of moeilijk behandelbaar.

Contact

www.depressienet.org

s.m.van.belkum@umcg.nl

Sjoerd van Belkum, psychiater UMCG

Doelen:

- Opbouwen registratie-cohort;
- Gezamenlijke infrastructuur voor onderzoekssamenwerking:
 - snellere ontwikkeling nieuwe behandelingen;
- Afstemmen van behandel- en onderzoeks aanbod;
- Samenwerking ketenpartners (GGZ, patiëntenverenigingen, ...).



Conclusies

- Laten we voorzichtig zijn met onze terminologie
- Niet geslaagde behandelingen hebben veel impact
- Uniform meten van hardnekkigheid heeft nut voor populatie en individu maar heeft nog een lange weg te gaan
- Gebruik het in de praktijk bij mensen met hardnekkige klachten.