

Volledig herstel van depressie is eerder uitzondering dan regel*

De prognose van depressie voorbij diagnostische grenzen

*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in BMC Medicine ([2017;15:215](#)) met als titel 'Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule'. Afdrukt met toestemming.

Josine E. Verhoeven, Judith Verduijn, Robert A. Schoevers, Albert M. van Hemert, Aartjan T.F. Beekman en Brenda W.J.H. Penninx

Samenvatting

Doel

Onderzoeken of het beloop van depressie verandert wanneer (a) de follow-upduur langer is, en (b) naast depressie successievelijk andere stemmingsstoornissen en angststoornissen, worden beschouwd als onderdeel van de uitkomstmaat.

Opzet

Longitudinale observationele cohortstudie.

Methode

Uit de 'Nederlandse studie naar depressie en angst' (NESDA) selecteerden we patiënten met een huidige depressie op de basismeting (n = 903) en met beschikbare gegevens van de 2-, 4- en/of 6-jaarsmeting. Aan de hand van de DSM-IV-diagnoses en gegevens uit het 'Life chart interview' deelden we de deelnemers in in één van de volgende vier beloopscategorieën: (1) hersteld (geen diagnose op de 2-jaarsmeting of daarna); (2) recidiverend zonder chronische episoden; (3) recidiverend met chronische episoden; of (4) consistent chronische depressie sinds de basismeting. We keken naar de verdeling van patiënten over de beloopscategorieën van een kortdurend, diagnostisch smal perspectief (over 2 jaar, alleen kijkend naar depressie) tot een langdurend, diagnostisch breed perspectief (over 6 jaar, kijkend naar depressie, dysthymie, hypomanie, manie en angst).

Resultaten

In het kortdurende, diagnostisch smalle perspectief was 58% van de deelnemers hersteld en voldeed 21% aan de criteria van een chronische episode. In het langdurende, diagnostisch brede perspectief daarentegen was maar 17% hersteld, terwijl 55% chronische episoden had.

Conclusie

Het volgen van patiënten met een depressie over een langere tijd en met een bredere uitkomstmaat (depressie en verwante psychische stoornissen in het stemmingsstoornisspectrum) laat zien dat het beloop van de depressie voor de meerderheid ongunstig en chronisch is. Het conceptualiseren van depressie als een afgebakende, episodische stoornis onderschat voor veel patiënten de ernst van het beloop en daarmee het type zorg dat geïndiceerd is.

Sinds de Duitse psychiater Emil Kraepelin in het begin van de vorige eeuw 'depressie' beschreef als een episodische stoornis,¹ is dit de dominante opvatting. Observationeel onderzoek en interventiestudies met een relatief korte follow-upduur ondersteunen deze opvatting door te laten zien dat de meeste patiënten met een depressie opknappen en dat slechts een minderheid een chronisch beloop heeft.^{2,3}

Maar veel interventiestudies includeren een selectie van patiënten met een relatief lichte depressie, bijvoorbeeld zonder comorbiditeit en zonder atypische symptomen.⁴ De uitkomsten van dergelijke studies zijn mogelijk niet representatief voor 'echte' patiënten, maar hebben er wel toe geleid dat depressie door velen wordt gezien als een kortdurende stoornis met een relatief gunstig beloop. Het gevolg is tevens dat voor patiënten wellicht een te optimistisch beeld van depressie geschetst wordt en dat behandelingen relatief kort en episodisch georiënteerd zijn.

Hoewel depressieve stoornissen, angststoornissen en bipolaire stoornissen worden onderscheiden als aparte stoornissen, zijn ze nauw verwant wat betreft erfelijkheid,⁵ etiologie,⁶ fysiologische ontregelingen,⁷ en beloop.⁸ Dit suggereert dat deze ziektebeelden onderdeel zijn van hetzelfde stemmingsstoornisspectrum. Net als onderzoek met een korte follow-upduur, laat onderzoek naar het beloop van depressie dat geen rekening houdt met een comorbide angststoornis of bipolaire stoornis mogelijk een onrealistisch positief beeld zien.

Patiënten die herstellen van een depressie en in onderzoek als 'hersteld' gecategoriseerd worden, voldoen mogelijk nog wel aan criteria van een verwante psychische stoornis in het stemmingsstoornisspectrum die de prognose negatief beïnvloedt. In beloopsonderzoek is het daarom van belang rekening te houden met veelvoorkomende, aan depressie gerelateerde stoornissen, zoals dysthymie, hypomanie en manie of angststoornissen.

In deze studie onderzochten we het beloop van depressie, waarbij we (a) het perspectief verbreedden van een korte (2 jaar) naar een langere follow-upduur (6 jaar), en (b) een steeds bredere diagnostische conceptualisatie namen waarbij we, naast depressie, successievelijk andere stemmingsstoornissen en angststoornissen beschouwden als onderdeel van het stemmingsstoornisspectrum. We verwachtten dat depressie een minder gunstig beloop heeft bij een onderzoeksopzet met een langere follow-upduur en wanneer meer depressiegerelateerde comorbide stoornissen als onderdeel van de uitkomstmaat worden meegenomen.

Methoden

Studieopzet en -deelnemers

Voor het huidige onderzoek maakten we gebruik van gegevens van de 'Nederlandse studie naar depressie en angst' (NESDA), een longitudinaal psychiatrisch cohortonderzoek dat elders uitgebreid is beschreven.⁹ Bij de basismeting (2004-2007) werden 2981 respondenten in de leeftijd van 18-65 jaar geïnccludeerd; zij waren gerekruteerd uit de algemene bevolking (19%), de eerstelijnszorg (54%) en de gespecialiseerde geestelijke gezondheidszorg (27%). Van de deelnemers had 74% een huidige of vroegere depressie, angststoornis of een combinatie hiervan, en 26% had nooit een psychische stoornis gehad. De medisch-ethische toetsingscommissie van het VUmc keurde het onderzoek goed en iedere deelnemer gaf schriftelijke toestemming voor deelname. Elke 2 jaar werden deelnemers opgeroepen voor een vervolgmeting, met een responspercentage van 87% (n = 2596) na 2 jaar, 81% (n = 2402) na 4 jaar, en 76% (n = 2256) na 6 jaar. Als een deelnemer een meting had gemist, werd bij het volgende interview informatie verzameld over de periode sinds de laatste meting.

Diagnoses werden vastgesteld met de 'DSM-IV Composite international diagnostic interview' (CIDI) versie 2.1. In totaal werden 1115 deelnemers bij de basismeting gediagnosticeerd met een depressieve stoornis. De aanwezigheid van depressieve klachten in de week vóór de meting werd gemeten met de 'Inventory of depressive symptomatology'-zelfrapportage en als klinisch relevant gezien bij een score van > 13.¹⁰

Voor deze studie selecteerden we 903 patiënten met een depressieve stoornis met klinisch relevante depressieve symptomen die ten minste één vervolgmeting voltooid hadden.

Gegevensverzameling

Tijdens de basismeting werden leeftijd, geslacht en opleidingsniveau uitgevraagd. De leeftijd waarop de depressieve stoornis was ontstaan, informatie over eventuele eerdere depressieve episoden en aanwezigheid van comorbide stemmings- of angststoornissen werden uitgevraagd met de CIDI. Antidepressivagebruik in de maand vóór de basismeting werd uitgevraagd, evenals psychologische behandeling in de 6 maanden vóór de basismeting. Het functioneringsniveau werd in kaart gebracht met de 'World Health Organization disability assessment schedule II' (WHODAS-II).¹¹

Beloopscategorieën

We deelden de deelnemers in in behoopscategorieën met behulp van de CIDI en het 'Life chart interview' (LCI).¹² Het LCI gebruikt een kalendermethode waarmee de aanwezigheid van symptomen van depressie, hypomanie, manie, angst en vermijding in kaart wordt gebracht. Een episode werd als 'chronisch' geclassificeerd als er sprake was van een huidige diagnose en van consistente symptomen gedurende ten minste 2 jaar ($\geq 85\%$ van de tijd) op basis van het LCI.

Deelnemers werden ingedeeld in één van vier verschillende categorieën die het beloop beschreven op drie meetmomenten (2-, 4- en 6-jaarsmeting) en voor drie diagnostische conceptualisaties van de uitkomst: (1) hersteld (geen diagnose op de 2-jaarsmeting of daarna); (2) recidiverend zonder chronische episoden; (3) recidiverend met chronische episoden; of (4) consistent chronische depressie sinds de basismeting.

Analyse

De percentages patiënten in de vier behoopscategorieën worden gepresenteerd in negen wafeldiagrammen. Als klinische validatie van de behoopscategorieën brachten we het longitudinale verband tussen het niveau van disfunctioneren (WHODAS-II) en de vier categorieën in het langdurende, diagnostisch brede perspectief (beloop over 6 jaar, stemmingsstoornissen en angststoornissen) in kaart met lineaire 'generalised estimating equations' (GEE).

Resultaten

Bij de basismeting waren de deelnemers gemiddeld 41 jaar oud, 67% was vrouw en de ernst van de depressieve symptomen was gemiddeld matig ernstig. Daarnaast had 71% ten minste één comorbide stoornis. Voor overige details, zie het oorspronkelijke

artikel.¹³

Het beloop van depressie

Figuur 1 geeft de percentages patiënten in de vier beloopscategorieën weer in negen wafeldiagrammen, op de drie verschillende meetmomenten (kolommen) en voor de drie diagnostische conceptualisaties van de uitkomst (rijen).



Figuur 1
Kortdurend, diagnostisch smal perspectief onderschat ernst van depressiebeloop

Percentage patiënten per beloopscategorie op drie follow-up-tijdstippen (2, 4 en 6 jaar) en voor drie diagnostische conceptualisaties (depressieve stoornis, stemmingsstoornissen, en stemmingsstoornissen en angststoornissen)

Elk vierkantje binnen elk van de negen wafeldiagrammen staat voor 1%. * Onder stemmingsstoornissen vallen de depressieve stoornis, dysthymie en (hypo)mane symptomen. † Onder angststoornissen vallen de paniekstoornis, sociale angststoornis, agorafobie en gegeneraliseerde angststoornis.

Invloed van follow-upduur

In figuur 1a is te zien dat na 2 jaar 58% van de patiënten met een depressie hersteld was, terwijl 21% recidiverende episoden had en nog eens 21% een chronische depressieve episode. Figuur 1b en 1c laten zien dat het percentage volledig herstelde patiënten

daalde naar 41 en 32 na respectievelijk 4 en 6 jaar. Bovendien was het percentage patiënten met chronische depressieve episoden gestegen naar 34 (28,9 + 4,6) na 6 jaar (zie figuur 1c).

Invloed van diagnostische conceptualisatie

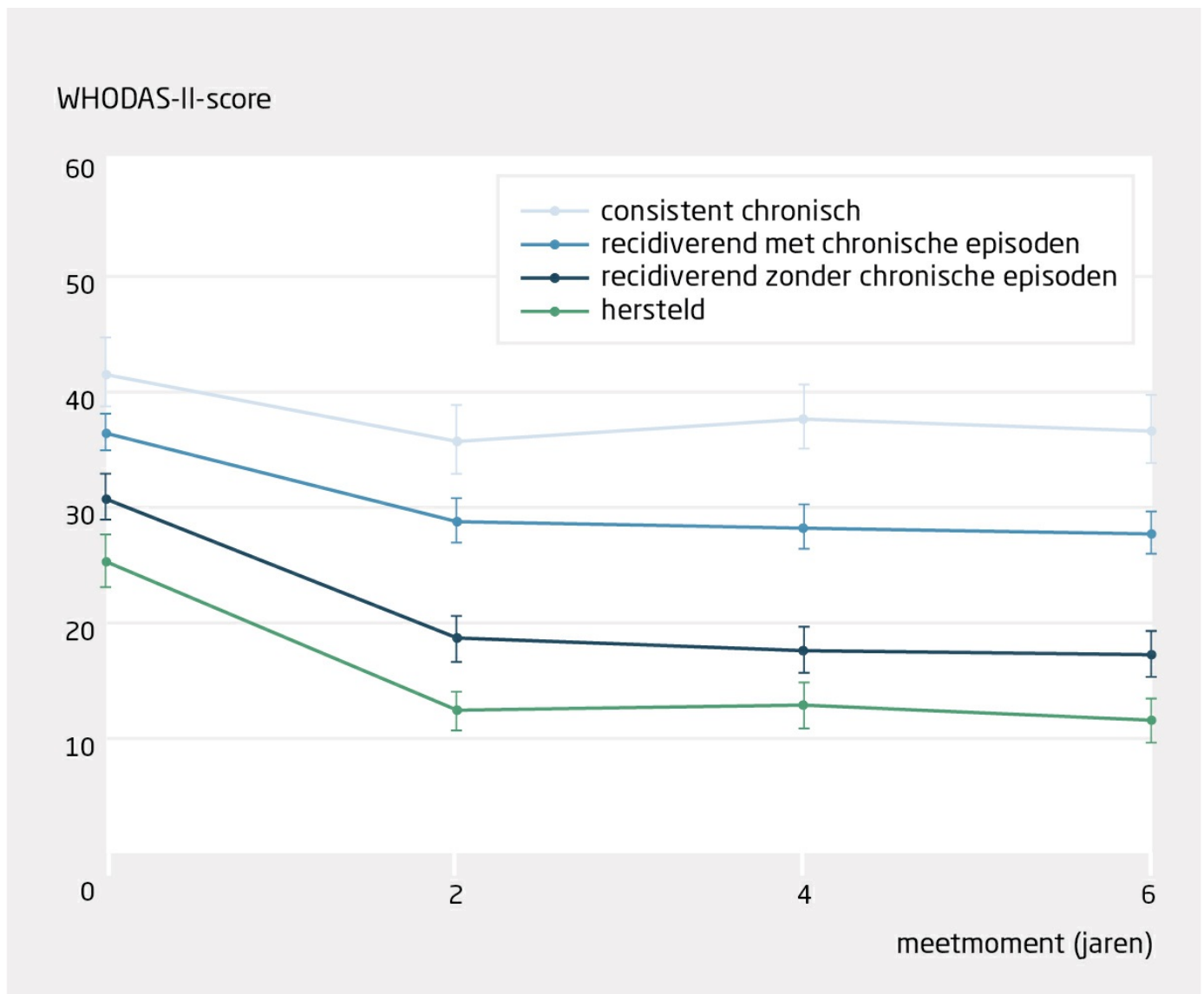
De eerste kolom van figuur 1 laat zien dat het percentage patiënten dat volledig was hersteld, daalde van 58 wanneer alleen depressie werd meegenomen als uitkomstmaat (zie figuur 1a) naar 53 wanneer ook dysthymie, hypomanie en manie werden meegenomen (zie figuur 1d), en naar 37 wanneer daarnaast ook angststoornissen als relevante uitkomstmaat werden beschouwd (zie figuur 1g).

Invloed van combinatie van follow-upduur en diagnostische conceptualisatie

Het kortdurende, diagnostisch smalle perspectief (alleen depressie over 2 jaar; figuur 1a) suggereerde een relatief gunstig beloop waarbij 58% van de patiënten met een depressie volledig hersteld was en 21% aan de criteria van een chronische episode voldeed. Maar het langdurende, diagnostisch brede perspectief (depressie, angststoornis en hypomanie of manie na 6 jaar; figuur 1i) suggereerde een veel minder gunstig beloop, met een herstelpercentage van slechts 17, terwijl 55% (40,6% + 14,7%) van de patiënten een chronische stemmingsstoornis leek te hebben.

Klinische validatie van de beloops categorieën

Figuur 2 toont de gemiddelde scores voor disfunctioneren (WHODAS-II-score) bij de basismetings en bij de 2-, 4- en 6-jaarsmeting voor de vier beloops categorieën in het langdurende, diagnostisch brede perspectief. GEE-analysen lieten zien dat, vergeleken met de groep die volledig herstelde, de WHODAS-II-scores consistent hoger waren in de overige groepen gedurende 6 jaar. De vier beloops categorieën verschilden niet alleen in de mate en in de ernst van de symptomen, maar ook in het niveau van het disfunctioneren, wat duidde op klinische validiteit van de categorieën.



Figuur 2
Niveau van disfunctioneren over tijd voor vier beloopscategorieën in langste, diagnostische breedste perspectief

Weergegeven zijn de gemiddelde 'World Health Organization disability assessment schedule II' (WHODAS-II)-score (SD) van 712 patiënten met een depressie op meetmoment 0 (basismetting) en gegevens voor de 2-, 4- en 6-jaarsmeting

Onder het langdurende, diagnostische brede perspectief vallen alle stemmingsstoornissen en angststoornissen over een periode van 6 jaar (zie figuur 1i).

Beschouwing

In dit onderzoek bekeken we in hoeverre het beloop van depressie verschilde wanneer we het perspectief veranderden door niet alleen te kijken naar het kortdurende, enkelvoudig gedefinieerde beloop, maar ook naar met depressie samenhangende symptoomdimensies (dysthymie, bipolariteit en angst) over een langere periode. Het beschouwen van depressie als een afgebakende stoornis over korte tijdsperioden leidde tot een onderschatting van de ernst van de stoornis. In het kortste, diagnostisch smalste perspectief was 58% volledig hersteld en voldeed 21% aan de criteria van een chronische episode, terwijl in het langste, diagnostisch breedste perspectief nog maar 17% volledig hersteld was, terwijl 55% van de patiënten chronische episoden had.

Deze resultaten suggereren dat we het beeld van depressie als een episodische stoornis met een relatief gunstig beloop moeten herzien. Depressie blijkt een recidiverende, vaak chronische aandoening te zijn met persisterende klachten in het stemmingsstoornisspectrum en met een grote impact op het dagelijks functioneren van patiënten.¹³

Hoewel er de laatste jaren meer aandacht is geweest voor de etiologie, duur en comorbiditeit van depressie, zijn behandelprotocollen over het algemeen nog gericht op kortdurende behandelingen van een afgebakende, episodische stoornis. Onze resultaten laten zien dat de huidige strikte classificatie van psychische stoornissen met bijbehorende richtlijnen, niet strookt met de werkelijkheid. In de DSM-5 is er een trend te bespeuren waarbij steeds meer gekeken wordt naar grote spectra (denk

bijvoorbeeld aan het autistische spectrum en het schizofreniespectrum) in plaats van naar strikte categorieën.¹⁴ Onze resultaten suggereren dat er op eenzelfde manier naar stemmingsstoornissen gekeken kan worden,¹³ waarbij met name depressie en angststoornissen als onderdeel gezien kunnen worden van hetzelfde stemmingsstoornisspectrum. Dit wordt ondersteund door de grote overlap in etiologie,⁶ fysiologische ontregelingen,⁷ en gelijksoortige behandelmogelijkheden. Genetisch onderzoek toont dat de bipolaire stoornis genetisch meer gerelateerd lijkt aan schizofrenie dan aan depressie; mogelijk passen patiënten met hypomanie of manie dus meer in het schizofreniespectrum.⁵

Samenvattend is het beschouwen van depressie, angst, hypomanie en manie als volledig afzonderlijke constructen dus niet ecologisch valide, maar is een meer transdiagnostische kijk op stemmingsstoornissen nodig. Net als in andere werkgebieden in de geneeskunde waar de prognose van ziekten vaak chronisch is, zoals reumatoïde artritis en diabetes mellitus, moeten we in de psychiatrie mogelijk ook vaker interventies overwegen die gericht zijn op chroniciteit in het stemmingsstoornisspectrum. Hierbij kan gedacht worden aan een bredere focus van herstel op meerdere symptoomdimensies – dus niet alleen de aanmeldklacht – systematischer toepassing van terugvalpreventie-interventies en aandacht voor herstel van het functioneringsniveau.

Sterke en zwakke punten

Het huidige onderzoek is uniek vanwege zijn grote omvang en de uitgebreide gegevensverzameling van de NESDA-deelnemers. Ons onderzoek kent echter ook enkele beperkingen. Zo had een deel van de participanten ten tijde van de basismetingsal recidiverende depressieve episoden. Dit betekent dat wij hier een realistische prognose geven voor een dwarsdoorsnede van de groep patiënten met een depressie, maar dat de prognose voor de groep met enkel incidente depressie naar alle waarschijnlijkheid gunstiger is.

Daarnaast laat de observationele onderzoeksopzet van de NESDA niet toe betrouwbare conclusies te trekken over de invloed van behandeling. Vanzelfsprekend is het belangrijk in vervolgonderzoek te kijken naar welke specifieke interventies een gunstige invloed op het beloop van depressie kunnen hebben. Onze resultaten laten echter wel zien dat ondanks dat de geestelijke gezondheidszorg in Nederland relatief goed bereikbaar, betaalbaar en van goede kwaliteit is,¹⁵ de prognose ongunstig was.

Conclusie

Deze studie suggereert dat het beloop van depressie minder gunstig is dan vaak wordt gedacht. Het volgen van patiënten over een langere tijd en het meenemen van nauw verwante stoornissen, zoals angststoornissen en bipolaire stoornissen, laat zien dat depressie voor de meerderheid een invaliderende en chronische stemmingsstoornis is en dat volledig herstel eerder uitzondering dan regel is. Het conceptualiseren van depressie als een kortdurende, episodische stoornis onderschat voor veel patiënten zowel de ernst van het beloop als het type behandeling dat geïndiceerd is.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D2920
- VUmc, afd. Psychiatrie/GGZ inGeest, Amsterdam: dr. J.E. Verhoeven, psycholoog in opleiding tot gz-psycholoog; dr. J. Verduijn, basisarts; prof.dr. A.T.F. Beekman, psychiater-epidemioloog; prof.dr. B.W.J.H. Penninx, epidemioloog, UMCG-Rijksuniversiteit Groningen, afd. Psychiatrie; prof.dr. R.A. Schoevers, psychiater-epidemioloog, LUMC, afd. Psychiatrie, Leiden: prof.dr. A.M. van Hemert, psychiater-epidemioloog.
- Contact: J.E. Verhoeven (j.verhoeven@ggzingeest.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Aanvaard op 3 augustus 2018
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D2920

Literatuur

1. Bar KJ, Ebert A. Emil Kraepelin: A pioneer of scientific understanding of psychiatry and psychopharmacology. *Indian J Psychiatry*. 2010;52:191-2. [doi:10.4103/0019-5545.64591](https://doi.org/10.4103/0019-5545.64591) [Medline](#)
2. Spijker J, De Graaf R, Bijl RV, Beekman ATF, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry*. 2002;181:208-13. [doi:10.1192/bjp.181.3.208](https://doi.org/10.1192/bjp.181.3.208) [Medline](#)
3. Richards D. Prevalence and clinical course of depression: A review. *Clin Psychol Rev*. 2011;31:1117-25. [doi:10.1016/j.cpr.2011.07.004](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.07.004) [Medline](#)
4. Wisniewski SR, Rush AJ, Nierenberg AA, et al. Can phase III trial results of antidepressant medications be generalized to clinical practice? A STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2009;166:599-607. [doi:10.1176/appi.ajp.2008.08071027](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08071027) [Medline](#)
5. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, Neale BM, et al; International Inflammatory Bowel

- Disease Genetics Consortium (IIBDGC). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet.* 2013;45:984-94. [doi:10.1038/ng.2711](https://doi.org/10.1038/ng.2711) [Medline](#)
6. Spinhoven P, Elzinga BM, Hovens JG, Roelofs K, Zitman FG, van Oppen P, et al. The specificity of childhood adversities and negative life events across the life span to anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord.* 2010;126:103-12. [Medline](#)
 7. Penninx BWJH. Depression and anxiety: their insidious dance. *Lancet Psychiatry.* 2015;2:479-80. [doi:10.1016/S2215-0366\(15\)00118-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00118-2) [Medline](#)
 8. Fichter MM, Quadflieg N, Fischer UC, Kohlboeck G. Twenty-five-year course and outcome in anxiety and depression in the Upper Bavarian Longitudinal Community Study. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122:75-85. [doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01512.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01512.x) [Medline](#)
 9. Penninx BWJH, Beekman ATF, Smit JH, et al; NESDA Research Consortium. The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA): rationale, objectives and methods. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2008;17:121-40. [doi:10.1002/mpr.256](https://doi.org/10.1002/mpr.256) [Medline](#)
 10. Rush AJ, Gullion CM, Basco MR, Jarrett RB, Trivedi MH. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med.* 1996;26:477-86. [doi:10.1017/S0033291700035558](https://doi.org/10.1017/S0033291700035558) [Medline](#)
 11. Chwastiak LA, Von Korff M. Disability in depression and back pain: evaluation of the World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHO DAS II) in a primary care setting. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:507-14. [doi:10.1016/S0895-4356\(03\)00051-9](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(03)00051-9) [Medline](#)
 12. Lyketsos C, Nestadt G, Cwi J, Heithoff K, Eaton W. The life-chart method to describe the course of psychopathology. *Int J Methods Psychiatr Res.* 1994;4:143-55.
 13. Verduijn J, Verhoeven JE, Milaneschi Y, et al. Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule. *BMC Med.* 2017;15:215. [doi:10.1186/s12916-017-0972-8](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0972-8) [Medline](#)
 14. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
 15. Forti A, Nas C, van Geldrop A, et al. [Mental Health Analysis Profiles \(MhAPs\): Netherlands](#). OECD Health Working Papers, No. 73. OECD Publishing, 2014;(6):90.

Kernpunten

- Depressie wordt in de publieke opinie veelal gezien als een episodische stoornis met een relatief gunstig beloop.
- Onderzoek met een korte follow-upduur en een selectie van patiënten met een relatief lichte depressie zonder comorbiditeit ondersteunt de opvatting dat depressie een kortdurende, episodische stoornis is, wat mogelijk resulteert in een onderschatting van de ernst van deze stoornis.
- Uit deze studie met een follow-upduur van 6 jaar en bredere conceptualisatie van het stemmingsstoornisspectrum, inclusief bipolaire stoornissen en angststoornissen, blijkt dat het beloop voor een groot deel van de patiënten met een depressieve stoornis ongunstig is.
- Slechts 17% van de patiënten met een depressieve stoornis is en blijft in remissie gedurende 6 jaar, terwijl 55% chronisch episoden heeft.
- Het beeld van depressie als een episodische stoornis met een relatief gunstig beloop moet worden gewijzigd in dat van een recidiverende, vaak chronische aandoening met persisterende klachten in het stemmingsstoornisspectrum en met een grote impact op het dagelijks functioneren.