

# Behandelpatronen in therapieresistente depressie: recente bevindingen en huidig onderzoek

Dr. Jens H. van Dalen

Universitair Centrum Psychiatrie

Universitair Medisch Centrum Groningen

*NSA symposium – September 2021*

# Depressie

## **Prevalentie** (Nuijen et al., 2017)

- Punt prevalentie: 5%
- Levenslange prevalentie: 19%

## **Ziektelast** (World Health Organization, 2017)

- Hoogste bijdrage

## **Zorgkosten** (Nuijen et al., 2017)

- 1.6 miljard per jaar
- Psychische aandoeningen: 20%

## **Ziekteverzuim** (Nuijen et al., 2017)

- Hoogste bijdrage

# Hardnekkige depressie

*Ondanks verschillende 'evidence-based' behandelingen...*

**Hardnekkige depressie** (Ten Have et al., 2019)

- 11% herstelt niet binnen twee jaar
- Nederland: 65.000 patiënten per jaar

**Zorgkosten** (Mrazek et al., 2014)

- Depressiezorg: 50%

*Groot onderdeel van de zorg voor depressie...*

*Farmacologische behandeling speelt een belangrijke rol...*

# Farmacologische behandeling

## Antidepressiva:

- Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)
- Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)
- Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors (NDRIs)
- Tricyclic antidepressants (TCAs)
- Tetracyclic antidepressants (TeCAs)
- Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)
- Serotonin modulators and stimulators (SMS)
- Melatonin agonists (MAs)

## Benadeling met antidepressiva:

- *Monotherapie*
  - Eén antidepressivum
- *Gecombineerde therapie*
  - Meerdere antidepressiva
- *Aanvullende therapie*
  - Anxiolytica
  - Antipsychotica
  - Hypnotica en sedativa
  - Schildklierhormoon

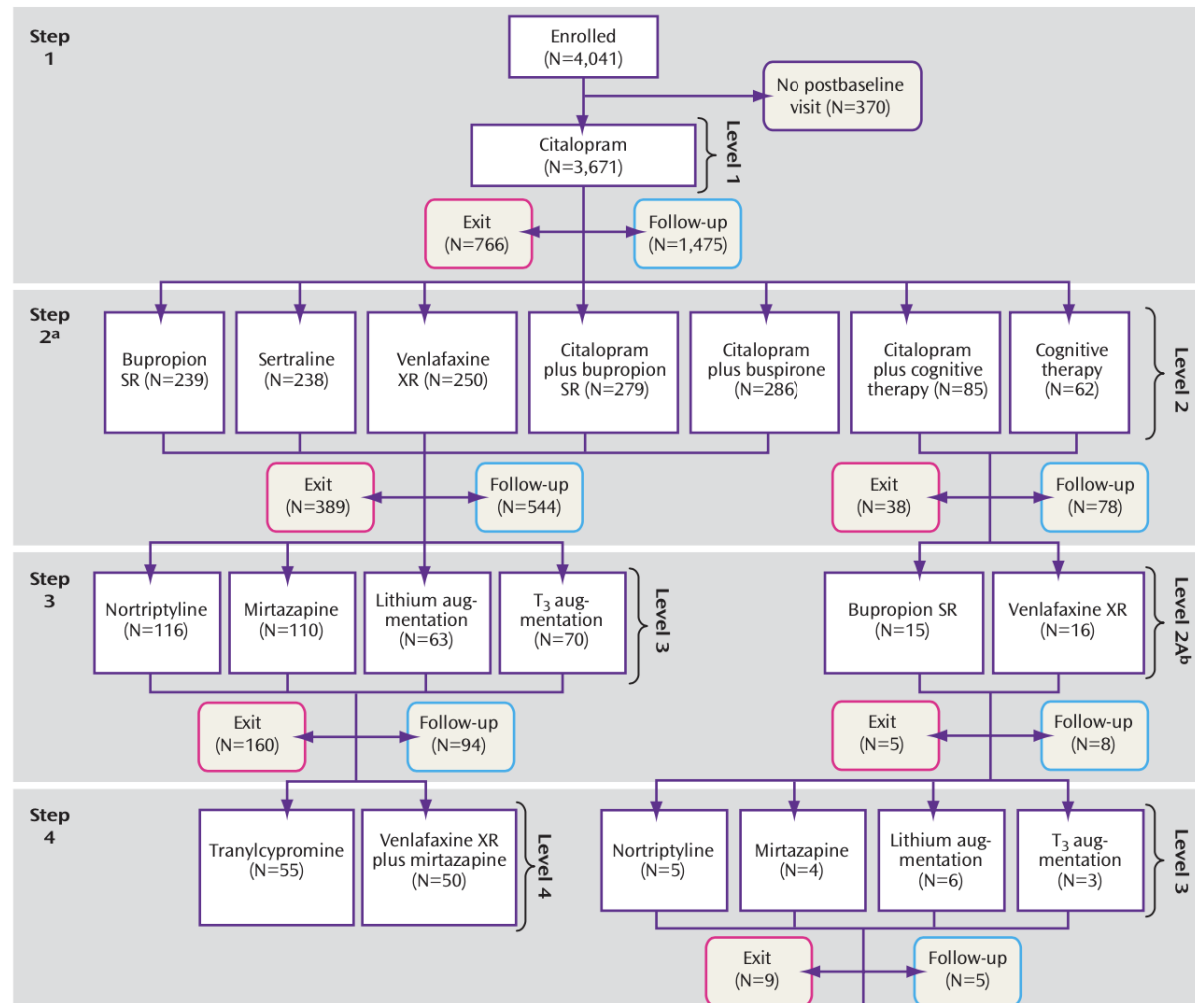
# Farmacologische behandeling: effectiviteit

Behandelstap

Remissie percentage

Stap 1  
Stap 2

Stap 3  
Stap 4



37%  
31%

14%  
11%

Adapted from: Rush et al. (2006). *Am J Psychiatry*, 163 (11), 1905-1917.

# Therapieresistente depressie (TRD)

‘Het uitblijven van een klinisch relevant effect (onvoldoende response) na de opeenvolgende behandeling met twee verschillende antidepressiva, gegeven een voldoende behandelduur en adequate dosering’

(European Medicines Agency, 2013)

20-30% van de patiënten... (Rush et al., 2006)

*Veelvoorkomend probleem in de klinische praktijk...*

# Behandelrichtlijnen

## Evaluatie behandelrichtlijnen depressie (MacQueen et al., 2017)

- *Systematische review*: 21 richtlijnen.
- *Evaluatie*: aanbevelingen t.a.v. onsuccesvolle eerste behandeling antidepressiva.

## Resultaten (MacQueen et al., 2017)

- Géén duidelijke definitie voor ‘onvoldoende behandelrespons’.
- Weinig tot geen aanbevelingen voor behandelstappen.

*Weinig tot géén consensus over de behandeling van TRD...*

# Behandelpatronen in de klinische praktijk

## Belangrijke inzichten:

- Omvang van therapieresistentie.
- Huidige behandelstrategieën.
- Oorzaken van onvoldoende respons:
  - Behandelpatronen en patiëntkarakteristieken.
  - Identificatie en vroege herkenning.
- Tekortkomingen van huidige behandelingen.
- Meest wenselijke behandelstrategieën.

*Relatief weinig onderzoek...*

*Europese studies beginnen te verschijnen...*



# Behandelpatronen: antidepressiva

## Retrospectieve cohort studie (Groneman et al., 2021)

- Land(en):
  - Denemarken
- Data:
  - Danish National Patient Register (DNPR)
- Populatie:
  - 18 jaar of ouder
  - MDD patiënten (n = 197.615)
    - TRD patiënten (n = 29.212)

*Resultaten...*

# Behandelpatronen: antidepressiva

*MDD  
alle patienten*

Patients with MDD (N=197.615)					
1st treatment	2nd treatment	3rd treatment*	All rank		
SSRI	.	.	1 (30.7%)	<i>Step 1</i>	<i>Step 2</i>
SSRI	SNRI	.	2 (13.8%)		
.	.	.	3 (12.3%)	SNRI (25.1%)	
SNRI	.	.	4 (10.8%)		
SSRI	SSRI	.	5 (4.7%)		
SNRI	SSRI	.	6(4.0%)		
SSRI	SNRI	SNRI	7(3.5%)		
SNRI	SNRI	.	8(2.7%)		
SSRI	SSRI	SNRI	9(1.8%)		
SSRI	TCA	.	10 (1.6%)		
TCA	.	.	11 (1.6%)		
SSRI	SNRI	SSRI	12 (1.6%)		

Adapted from: Groneman et al. (2021). *Journal of Affective Disorders*, 287, 204-213.

# Behandelpatronen: antidepressiva

Subpopulation of patients with TRD (N=29.212)

	1st treatment	2nd treatment	3rd treatment*	All rank	
	SSRI	SNRI	SNRI	1 (24.0%)	<i>Stap 1 – Stap 3 Wisselingen SSRI, SNRI</i>
	SSRI	SSRI	SNRI	2 (12.1%)	
	SSRI	SNRI	SSRI	3 (10.9%)	
	SNRI	SSRI	SNRI	4(7.1%)	
	<b>SSRI</b>	<b>SNRI</b>	<b>TCA</b>	5(5.8%)	
	SNRI	SNRI	SSRI	6(3.7%)	
	SNRI	SSRI	SSRI	7(3.2%)	
	SNRI	SNRI	SNRI	8(2.7%)	
	TCA	SSRI	SNRI	9(2.7%)	
	SSRI	TCA	SNRI	10 (2.5%)	
	SSRI	SSRI	SSRI	11 (2.5%)	
	SSRI	SNRI	ECT	12 (1.8%)	

TRD  
Behandeling voor 'diagnose'

Adapted from: Groneman et al. (2021). *Journal of Affective Disorders*, 287, 204-213.

# Behandelpatronen: antidepressiva

TRD  
Behandeling na 'diagnose'

Subpopulation of patients with TRD (N=29.212)					
3rd treatment	4th treatment	5th treatment*	All rank		
SNRI	.	.	1 (42.1%)	Stap 3	SNRI (55.9%)
SSRI	.	.	2 (18.9%)		
TCA	.	.	3 (10.9%)		
SNRI	SNRI	.	4(5.3%)	Stap 4	SNRI (52.2%)
SSRI	SNRI	.	5(3.6%)		
SNRI	SSRI	.	6(2.5%)		
SNRI	TCA	.	7(2.5%)		
ECT	.	.	8(1.5%)		
TCA	SNRI	.	9(1.1%)		
ECT	SNRI	.	10 (0.9%)		
SSRI	SSRI	.	11 (0.8%)		
SSRI	TCA	.	12 (0.8%)		
ECT	TCA	.	14 (0.6%)		

Adapted from: Groneman et al. (2021). *Journal of Affective Disorders*, 287, 204-213.

# Behandelpatronen: antidepressiva

## Conclusie (Groneman et al., 2021)

- Incidentie van TRD
  - 15% (Corey-Lisle et al., 2002; Amos et al., 2018; Reutfors et al., 2018; Groneman et al., 2018).
- Meest voorkomende behandelingen:
  - SSRI *Alle behandelstappen*
  - SNRI *Wisselingen in verschillende volgorde*
- Géén systematische behandelpatronen.

*Heterogeniteit in de behandeling van therapieresistente depressie...*

# Behandelpatronen: farmacologische behandeling

## Prospectieve cohort studie (Heerlein et al., 2021)

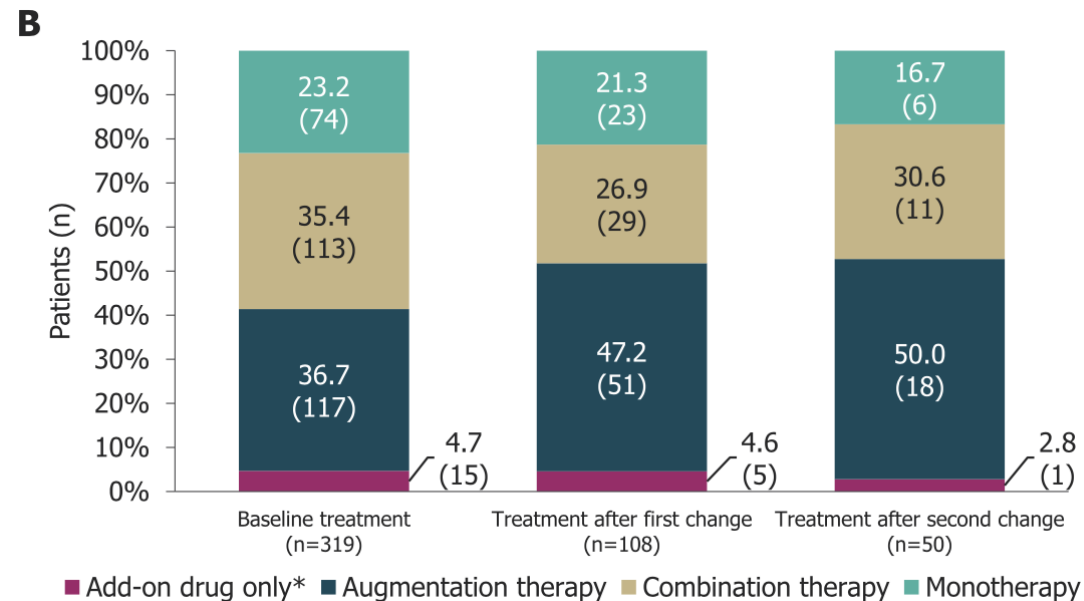
- Land(en):
  - België, Duitsland, Italië, Nederland, Portugal Spanje, Verenigd Koninkrijk.
- Data:
  - Observationale dataverzameling ('care as usual')
- Populatie:
  - 18 jaar of ouder
  - TRD patiënten (n = 411)

*Resultaten...*

# Behandelpatronen: farmacologische behandeling

Stap 1  
54 verschillende middelen  
Top 5 (40%)

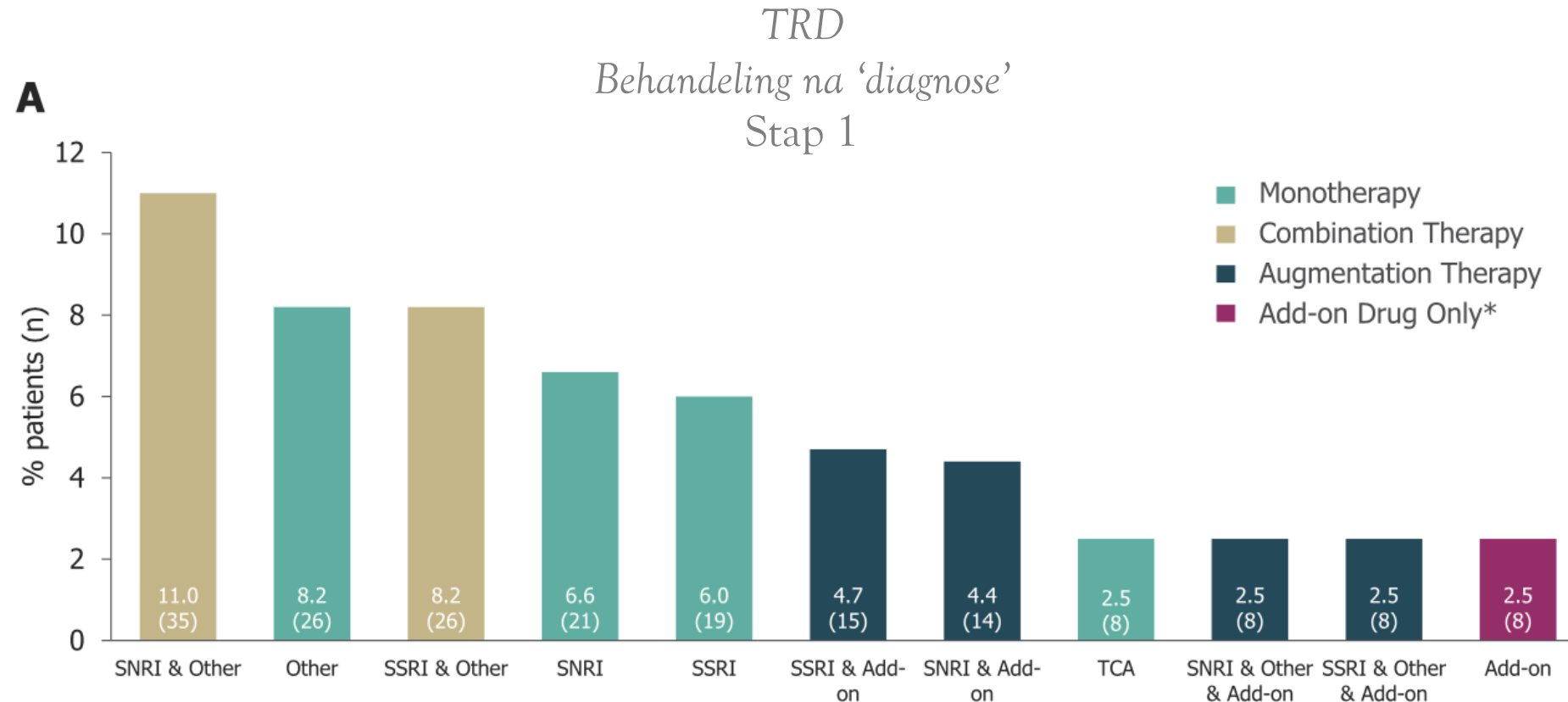
TRD  
Behandeling na 'diagnose'



Monotherapie  
Afname  
Aanvullende therapie  
Toename

Adapted from: Heerlein et al. (2021). *Journal of Affective Disorders*, 290, 334-344.

# Behandelpatronen: farmacologische behandeling

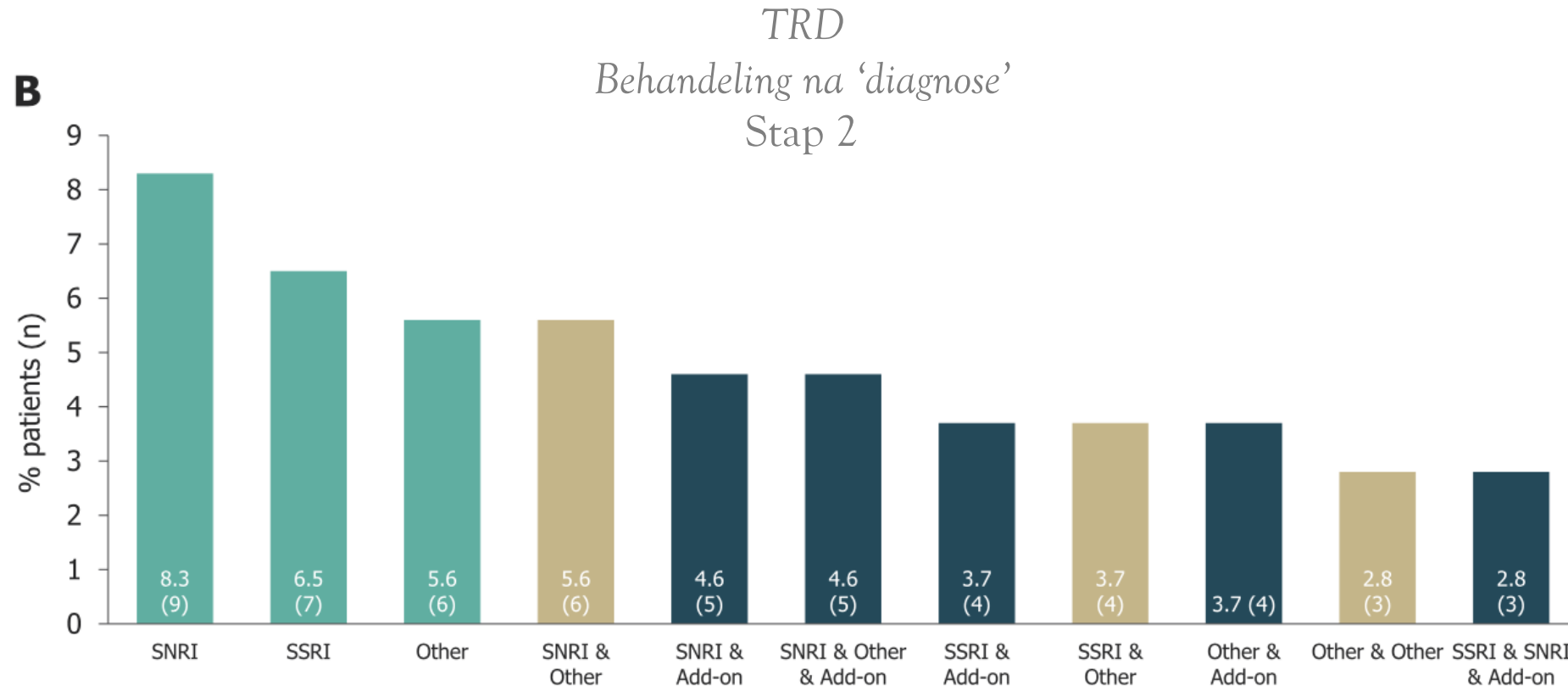


SSRI, SNRI, overig  
Monotherapie, gecombineerde therapie

Adapted from: Heerlein et al. (2021). *Journal of Affective Disorders*, 290, 334-344.



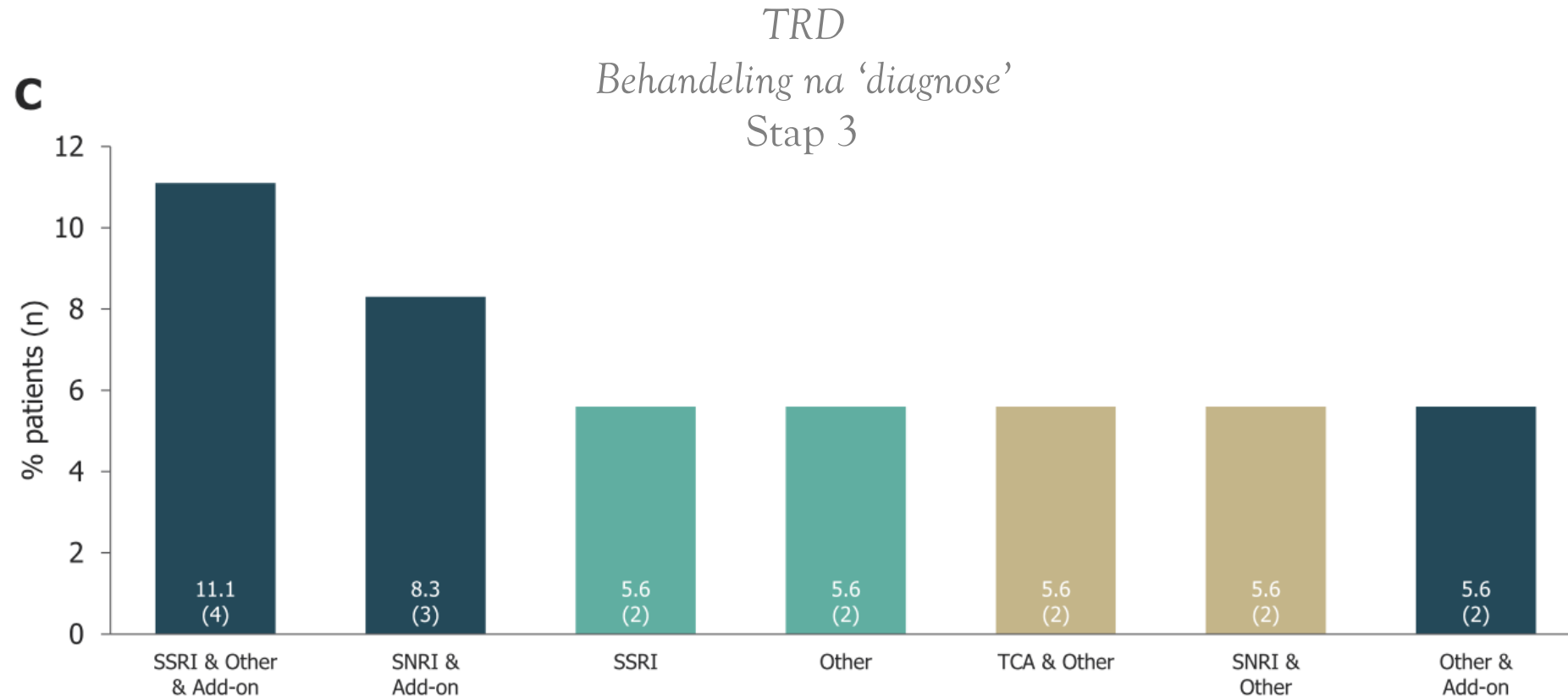
# Behandelpatronen: farmacologische behandeling



SSRI, SNRI, overig  
Monotherapie, gecombineerde therapie

Adapted from: Heerlein et al. (2021). *Journal of Affective Disorders*, 290, 334-344.

# Behandelpatronen: farmacologische behandeling



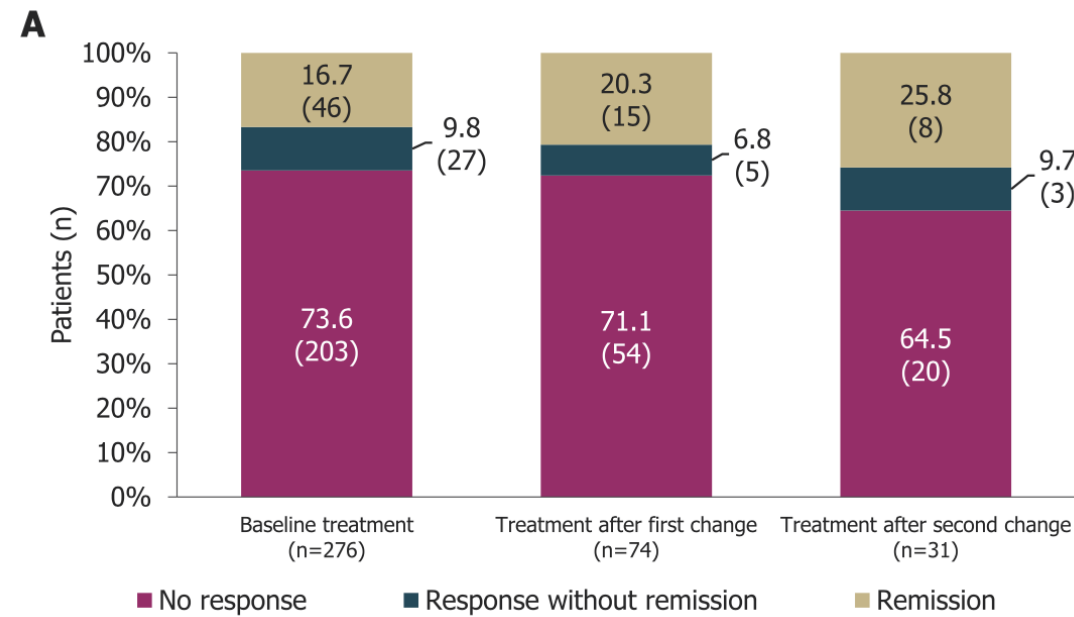
SSRI, SNRI, overig  
Aanvullende therapie

Adapted from: Heerlein et al. (2021). *Journal of Affective Disorders*, 290, 334-344.

# Behandelpatronen: farmacologische behandeling

Effectiviteit: behandelstap

TRD  
Behandeling na 'diagnose'



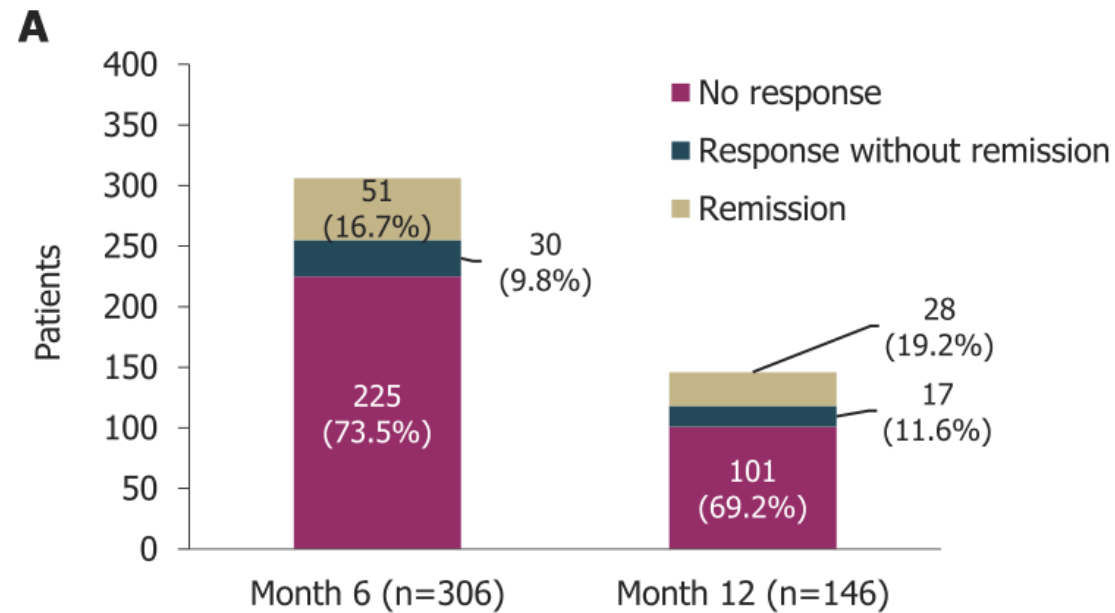
Remissie percentages  
Stap 1 (16.7%)  
Stap 2 (20.3%)  
Stap 3 (25.8%)

Géén behandelwisseling  
12-maanden (60.0%)

Adapted from: Heerlein et al. (2021). *Journal of Affective Disorders*, 290, 334-344.

# Behandelpatronen: farmacologische behandeling

Effectiviteit: maanden



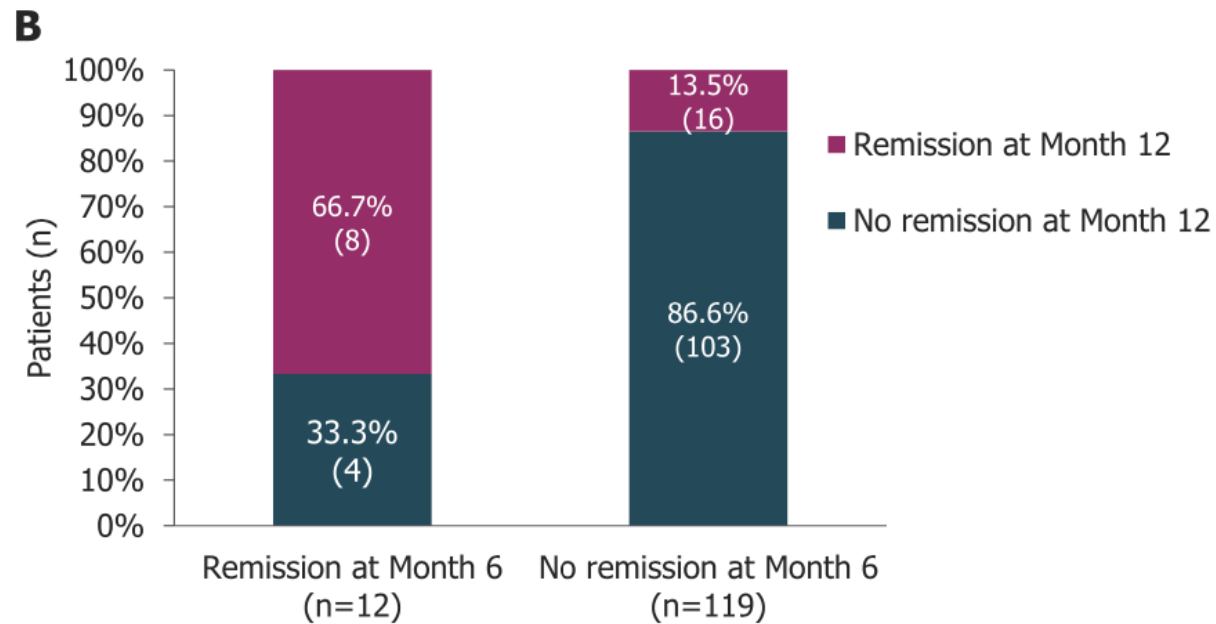
TRD  
Behandeling na 'diagnose'

Remissie Percentages  
6-maanden (16.7%)  
12-maanden (19.2%)

Adapted from: Heerlein et al. (2021). *Journal of Affective Disorders*, 290, 334-344.

# Behandelpatronen: farmacologische behandeling

*Verlies van remissie*



*TRD*  
*Behandeling na 'diagnose'*

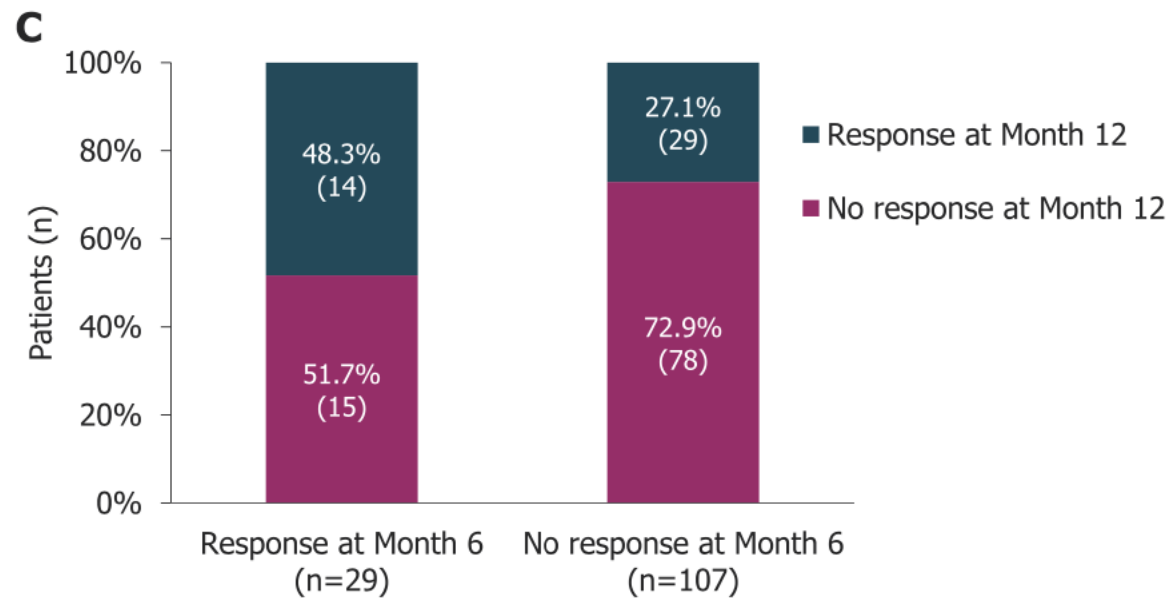
*Verlies van remissie*  
12-month (33.3%)

Dunner et al. (2006)  
24-maanden (75%)

Adapted from: Heerlein et al. (2021). *Journal of Affective Disorders*, 290, 334-344.

# Behandelpatronen: farmacologische behandeling

*Verlies van response*



*TRD*  
*Behandeling na 'diagnose'*

*Verlies van response*  
*12-maanden (51.7%)*

Adapted from: Heerlein et al. (2021). *Journal of Affective Disorders*, 290, 334-344.

# Behandelpatronen: farmacologische behandeling

## Conclusie (Heerlein et al., 2021)

- Meest voorkomende behandelingen:
  - SSRI *Alle behandelstappen*
  - SNRI *Monotherapie, gecombineerde therapie, aanvullende therapie (Stap 3)*
  - Overige antidepressiva
- Géén systematische behandelpatronen.
- Beperkte remissie percentages.
  - Remissie belangrijkere uitkomst dan response.
- Relatief lange behandelduur: weinig behandelwisselingen.
  - Weinig wisselingen in behandeling.

*Heterogeniteit in de behandeling van therapieresistente depressie...*

# Behandelpatronen: conclusie

*Behandeling van TRD is heterogeen...*

*Geïndividualiseerde behandeling of gebrek aan richtlijnen?*

*Beperkte algehele effectiviteit en weinig evidentie...*

*Bemoeilijkt opbouwen van evidentie voor meest effectieve behandelstrategieën...*



# Behandelpatronen: Nederland?

## Retrospectieve cohort studie

- Data:
  - IADB, CBS, LIFELINES
- Populatie:
  - 18 jaar of ouder
  - MDD diagnose
    - TRD criteria

	<i>Bestand</i>	<i>Databron</i>	<i>Informatie</i>
<i>Apothekersdata</i>	Patientgegevens Recepten	IADB	Medicatie- voorschriften
<i>Routine zorgdata</i>	Trajecten Diagnosen	GGZDBC	Hoofddiagnose/ Nevendiagnose(n) (DSM-IV)
<i>Onderzoeksdata</i>	Patientgegevens Data	LIFELINES	MINI diagnose/ Gezondheid

# Behandelpatronen: Nederland?

## Onderzoeksvragen

- Behandelpatronen:
  - Antidepressiva (Groneman et al., 2021)
  - Farmacologische behandeling (Heerlein et al., 2021)
- Patiëntkarakteristieken

*Eerste analyses: vergelijkbare resultaten...*

# Vragen?

*Betrokken onderzoekers*

Dr. Edith Liemburg

Dr. Sjoerd M. van Belkum

Prof. Dr. Robert A. Schoevers