

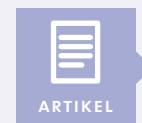
Terugval en chroniciteit van depressieve stoornis in de algemene bevolking; resultaten van NEMESIS-2¹

M. TEN HAVE, R. DE GRAAF, S. VAN DORSELAER, M. TUITHOF, M. KLEINJAN, B.W.J.H. PENNINX

- ACHTERGROND** Het natuurlijke beloop van depressieve stoornis (MDD) en risico-indicatoren van terugval en chroniciteit van MDD kunnen het beste bestudeerd worden in een algemene bevolkingsstudie omdat dan geen duidelijke selectiebias optreedt. Zulke studies zijn echter schaars. Dit bemoeilijkt klinische besluitvorming omtrent monitoring en onderhoudsbehandeling.
- DOEL** Presenteren van bevindingen uit de Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 (NEMESIS-2) over terugval en chroniciteit van MDD in de algemene bevolking en risico-indicatoren daarvan.
- METHODE** Bij aanvang werden twee verschillende groepen respondenten geselecteerd om terugval en chroniciteit op één van de twee vervolgmetingen te onderzoeken. DSM-IV-diagnosen werden bepaald met het Composite International Diagnostic Interview (CIDI) 3.0.
- RESULTATEN** Van degenen met een MDD in remissie (n = 746), was het cumulatief terugvalpercentage 4,3% na 5 jaar, 13,4% na 10 jaar, en 27,1% na 20 jaar. Tijd tot terugval was geassocieerd met kwetsbaarheidskenmerken (kindermishandeling, negatieve levensgebeurtenissen en ouderlijke psychiatrische stoornissen), lichamelijke gezondheid, functioneren, klinische kenmerken van de depressie (eerdere episoden, ernst en gebruik van psychotrope medicatie), psychiatrische comorbiditeit en zorggebruik vanwege psychische problemen. Van de mensen met een actuele MDD (n = 242) kreeg 12% een chronische depressie binnen 6 jaar. Chronisch beloop was geassocieerd met vergelijkbare risico-indicatoren als van terugval, met uitzondering van kwetsbaarheidskenmerken en lichamelijke gezondheid.
- CONCLUSIE** Met de gevonden risico-indicatoren kunnen patiënten met een depressie worden geïdentificeerd die monitoring behoeven en mogelijk baat hebben bij preventieve interventies of onderhoudsbehandeling.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)1, 22-31

TREFWOORDEN bevolkingsonderzoek, chroniciteit, depressieve stoornis, risico-indicatoren, terugval, uitkomst



ARTIKEL



Het voorkómen van terugval en chroniciteit van depressieve episoden is een centraal doel in de behandeling van depressieve stoornis (MDD). Om dat te realiseren is informatie over welke risicogroepen een verhoogde kans hebben op terugval en chroniciteit nodig. Een belangrijke beperking van de huidige kennis over risicogroepen met een verhoogde kans op een ongunstig beloop van MDD is dat

deze vooral is gebaseerd op klinische studies. Echter, het natuurlijke beloop van depressie en risico-indicatoren van terugval en chroniciteit kan men het beste bestuderen in een algemene bevolkingsstudie zonder duidelijke selectiebias (Hardeveld e.a. 2010). Zulke studies zijn echter schaars (Steinert e.a. 2014).

Bevolkingsstudies

De weinige bestaande bevolkingsstudies op dit gebied waarbij men gebruikmaakte van diagnostische instrumenten hadden een relatief korte follow-upperiode (Skodol e.a. 2011; Hardeveld e.a. 2013) of hadden als nadeel dat de tijd tussen opeenvolgende meetmomenten juist relatief groot was (Mattisson e.a. 2007; Eaton e.a. 2008). Een ander bezwaar is dat men in deze studies bijna uitsluitend terugval van depressie onderzocht en niet chroniciteit. Daarnaast zijn de meeste van deze studies uitgevoerd in de jaren 80 en 90, waardoor het niet bekend is of deze bevindingen, en vooral die over beloopstrajecten, nog houdbaar zijn, omdat er sindsdien meer aandacht is gekomen voor terugvalpreventie in de praktijk, bijvoorbeeld door onderhoudsbehandeling aan te bieden (Geddes e.a. 2003).

In één van deze bevolkingsstudies waren de cumulatieve terugvalpercentages van MDD 13% na 5 jaar, 23% na 10 jaar en 42% na 20 jaar (Hardeveld e.a. 2013). In twee oudere studies vond men percentages die varieerden van 40% na 30 jaar (Mattisson e.a. 2007) tot 45% na 23 jaar (Eaton e.a. 2008). In een recentere studie werd een lager percentage gevonden: 7% van degenen met MDD kreeg een terugval na 3 jaar (Skodol e.a. 2011). Over het algemeen worden in klinische studies hogere terugvalpercentages gevonden (zie bijv. Hardeveld e.a. 2013b; Conradi e.a. 2017).

In drie van de vier genoemde bevolkingsstudies onderzocht men risico-indicatoren van terugval. In twee van deze studies was terugval geassocieerd met jongere leeftijd, jongere aanvangsleeftijd van de depressieve stoornis en meerdere episoden hebben gehad (Hardeveld e.a. 2013; Hoertel e.a. 2017). In de eerste studie was terugval ook geassocieerd met een ernstige laatste episode, negatieve jeugdervaringen en een hogere score op neuroticisme (Hardeveld e.a. 2013), in de andere studie met slechter psychisch functioneren, verschillende depressieve symptomen en zorggebruik vanwege depressie (Hoertel e.a. 2017). Tegenstrijdige of overwegend niet-significante bevindingen in het voorspellen van terugval werden gevonden voor negatieve levensgebeurtenissen, psychiatrische comorbiditeit en een familiegeschiedenis van depressie. In de derde studie (Eaton e.a. 2008) was alleen de aanvangsleeftijd van depressie geassocieerd met tijd tot terugval. Andere voorspellers werden niet gevonden, hoogstwaarschijnlijk omdat de voorspellers niet tijdens remissie werden bepaald en alleen bij een gering aantal respondenten.

Klinische studies

In klinische studies worden doorgaans minder risico-indicatoren van terugval gevonden. Een plausible verklaring hiervoor is dat in de meeste van deze studies de risico-indicatoren zijn vastgesteld op het moment dat de

AUTEURS

MARGREET TEN HAVE, epidemioloog, Trimbos-instituut, Utrecht.

RON DE GRAAF, epidemioloog, Trimbos-instituut, Utrecht.

SASKIA VAN DORSSELAER, wetenschappelijk medewerker, Trimbos-instituut, Utrecht.

MARLOUS TUITHOF, gezondheidswetenschapper, Trimbos-instituut, Utrecht.

MARLOES KLEINJAN, sociaal psycholoog, epidemioloog en hoogleraar Youth mental health promotion, Trimbos-instituut, Utrecht en afd. Algemene Sociale Wetenschappen, Universiteit Utrecht..

BRENDA W.J.H. PENNINX, hoogleraar Psychiatrische epidemiologie, vakgroep Psychiatrie en EMGO Instituut, VU, Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Margreet ten Have, Trimbos-instituut,

Da Costakade 45, 3521 VS Utrecht.

E-mail: mhve@trimbos.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 31-8-2018.

patiënt in behandeling kwam en dus nog niet in remissie was (bijv. Mueller e.a. 1999; Conradi e.a. 2008; Holma e.a. 2008; Hardeveld e.a. 2013b), met als gevolg dat de patiëntengroep bij aanvang van de studie tamelijk homogeen was. In andere studies lieten de meeste patiënten een tamelijk slecht beloop zien waardoor alleen bij een gering aantal patiënten terugval kon worden bepaald (Ramana e.a. 1995; Vuorilehto e.a. 2009; Paterniti e.a. 2017). Ondanks deze beperkingen werd in deze studies het meeste bewijs gevonden voor klinische kenmerken van de depressie als voorspeller van terugval, zoals meerdere episoden hebben gehad en een ernstige depressie bij aanvang van de studie.

Onderzoek naar chronisch beloop in de bevolking

Terugval en chroniciteit worden doorgaans beschouwd als indicatoren van een ongunstig beloop van MDD. Echter, deze fenomenen zijn niet direct vergelijkbaar en het is de vraag in welke mate risico-indicatoren voor deze beide ongunstige beloopspatronen hetzelfde zijn. Hoewel enkele bevolkingsstudies persistentie van MDD bestudeerden, d.w.z. de aanwezigheid van MDD bij aanvang en bij de vervolgmeting zonder kennis van het beloop in de tussenliggende periode (Spijker e.a. 2001; Eaton e.a. 2008; Patten e.a. 2010; Markkula e.a. 2016), kennen wij niet één bevolkingsstudie waarin men prospectief chroniciteit van MDD en risico-indicatoren hiervoor heeft onderzocht. Dit betekent

dat een fundamentele vraag – bij welk percentage van de mensen met MDD in de algemene bevolking ontstaat een chronisch beloop en bij wie vooral? – nog steeds onbeantwoord is.

Hoewel deze onderzoeksvraag centraal stond in meerdere klinische onderzoeken, kunnen de bevindingen uit deze studies niet zonder meer naar de algemene bevolking worden vertaald omdat mensen met MDD die gebruikmaken van gespecialiseerde geestelijke gezondheidszorg (ggz) er vaker slechter aan toe zijn (Ten Have e.a. 2013). Verder valt op dat in deze studies vaak wel het percentage patiënten met een chronische depressie werd berekend (zie bijv. Hendriks e.a. 2015), maar dat risico-indicatoren voor een chronisch beloop maar zelden werden bestudeerd. Wij kennen slechts twee klinische studies, beide gebaseerd op de *Nederlandse studie naar Depressie en Angst* (NESDA), waarin men voorspellers van chroniciteit bestudeerde (Penninx e.a. 2011; Boschloo e.a. 2014). Deze voorspellers beperkten zich vooral tot ernstkenmerken van de depressie bij aanvang.

Samenvattend: het bestuderen van terugval en chroniciteit van MDD en het onderzoeken van mogelijke risico-indicatoren van beide fenomenen is een vergeten onderzoeksterrein in psychiatrisch-epidemiologische bevolkingsstudies. In dit artikel willen we hieraan aandacht besteden door gebruik te maken van gegevens uit NEMESIS-2, een landelijk representatieve bevolkingsstudie bij volwassenen.

METHODE

De *Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2* (NEMESIS-2) is een psychiatrisch-epidemiologische cohortstudie onder de algemene bevolking. Een aselechte steekproefprocedure werd toegepast. Respondenten moesten bij aanvang 18-64 jaar oud zijn en de Nederlandse taal voldoende beheersen.

Aan de eerste meting van november 2007 tot juli 2009 deden 6646 respondenten mee (respons: 65,1%). Respondenten weerspiegelden redelijk goed de Nederlandse bevolking, alleen de jongste leeftijdsgroep van 18-24 jaar was ondervertegenwoordigd. Aan de tweede meting deden 5303 respondenten mee (80,4%, uitgezonderd overledenen) en aan de derde meting 4618 (70,5% van het aantal respondenten op de eerste meting). Er zat gemiddeld 3 jaar tussen de opeenvolgende metingen.

Uitval tussen de eerste en derde meting was niet geassocieerd met de aanwezigheid van psychische aandoeningen in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste meting, na correctie voor demografische kenmerken, met uitzondering van bipolaire stoornis. Een uitgebreide beschrijving van de opzet van NEMESIS-2 gaven De Graaf e.a. (2012).

Tijdens de interviews werd het *Composite International*

Diagnostic Interview (CIDI) 3.0 afgenomen om DSM-IV-diagnosen te bepalen. Dit is een volledig gestructureerd interview dat door goed getrainde leken kan worden afgenomen en het is een betrouwbaar en valide instrument om de meest voorkomende psychische aandoeningen vast te stellen (Haro e.a. 2006).

Onderzoekcohort

In dit onderzoek gingen wij uit van twee verschillende groepen respondenten om terugval en chroniciteit van depressieve stoornis (MDD) te onderzoeken. De eerste groep bestond uit respondenten met een depressieve stoornis in remissie (d.w.z. zij hadden ooit een MDD (*lifetime*), maar geen MDD of dysthymie in de voorgaande 12 maanden bij de eerste meting), die aan ten minste één vervolgmeting hadden meegedaan (overeenkomstig Hardeveld e.a. 2013). De tweede groep bestond uit respondenten met een huidige depressieve stoornis (d.w.z. een 12-maands-MDD op de eerste meting), die aan beide vervolgmetingen hadden meegedaan.

In beide groepen werden de respondenten met een bipolaire stoornis of schizofrenie ten tijde van de eerste meting uitgesloten. Zowel terugval als chroniciteit van MDD werd prospectief gemeten gedurende de 6 jaar follow-up.

Terugval en chroniciteit van MDD

Terugval van MDD en de leeftijd waarop dat gebeurde op één van de vervolgmetingen werden gebaseerd op informatie uit het CIDI. Een chronische MDD, ook gebaseerd op CIDI-informatie, werd gedefinieerd als een depressieve episode die ten minste 24 maanden duurde en optrad in de 6 jaar na de eerste meting of het hebben gehad van ten minste 5 depressieve episodens in een periode van 3 jaar.

Statistische analyses

Als eerste bestudeerden we de onderzoekcohorten aan de hand van demografische en andere achtergrondkenmerken. Daarna gaven we met de kaplan-meierstechniek de tijdsduur tot terugval van MDD in een figuur weer. Vervolgens berekenden we met coxregressieanalyses in welke mate de tijdsduur tot terugval van MDD samenhang met demografische kenmerken (geslacht, leeftijd, opleiding en woon- en werksituatie), kenmerken die aan de terugval voorafgingen (kwetsbaarheidskenmerken, lichamelijke gezondheid, functioneren, comorbiditeit, en zorggebruik vanwege psychische problemen) en kenmerken van de depressie. Met logistische-regressieanalyses onderzochten we in welke mate het ontstaan van een chronische MDD samenhang met dezelfde risico-indicatoren als in het voorgaande genoemd.

Functioneren in de afgelopen 4 weken werd gemeten met twee overkoepelende schalen uit de *Short Form-36* (Stewart

TABEL 1 Risico-indicatoren voor tijd tot terugval van depressie en chroniciteit van depressie in de algemene bevolking, in hazardratio's (HR) en oddsratio's (OR) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI)

	Groep 1 (MDD in remissie; n = 746): voorspellen van tijd tot terugval				Groep 2 (huidige MDD; n = 242): voorspellen van chroniciteit			
	n	% of gem.	HR (95%-BI)	HR (95%-BI)	n	% of gem.	OR (95%-BI)	OR (95%-BI)
			Model 1	Model 2			Model 1	Model 2
<i>Demografische kenmerken</i>								
Vrouwelijke sekse	520	69,7	1,02 (0,71-1,45)		169	69,8	0,97 (0,42-2,27)	
Leeftijd	746	46,1	0,96 (0,95-0,98)***	0,96 (0,94-0,97)***	242	44,4	1,01 (0,97-1,04)	
Opleiding (ref: hbo, universiteit)								
Lager onderwijs, lbo, mavo	209	28,0	1,12 (0,74-1,68)		90	37,2	4,23 (1,35-13,27)*	4,88 (1,24-19,23)*
Mbo, havo, vwo	273	36,6	1,03 (0,71-1,50)		82	33,9	1,54 (0,43-5,50)	1,50 (0,36-6,19)
Woonachtig zonder partner	260	34,9	1,57 (1,13-2,17)**	1,29 (0,90-1,84)	127	52,5	1,88 (0,83-4,26)	
Geen betaalde baan	205	27,5	0,82 (0,55-1,22)		81	33,5	3,98 (1,75-9,03)***	1,85 (0,67-5,08)
<i>Kwetsbaarheidskenmerken</i>								
Aantal vormen van kindermishandeling	731	0,8	1,27 (1,13-1,44)***	1,06 (0,92-1,22)	239	1,1	1,25 (0,92-1,68)	
Aantal negatieve levensgebeurtenissen	731	0,8	1,20 (1,06-1,37)**	1,05 (0,91-1,22)	239	1,5	1,09 (0,81-1,46)	
Ouderlijke psychiatrische stoornissen ¹	310	41,6	1,46 (1,06-2,01)*	1,27 (0,90-1,80)	123	50,8	1,73 (0,78-3,86)	
<i>Lichamelijke gezondheid en functioneren</i>								
Aantal chronische lichamelijke aandoeningen	731	0,6	1,22 (1,06-1,41)**	1,05 (0,88-1,26)	239	0,7	0,92 (0,60-1,39)	
Body mass index (in gem. score)	744	25,5	1,04 (1,00-1,07)*	1,03 (1,00-1,07)	241	25,2	1,00 (0,92-1,08)	
Lichamelijk functioneren (in gem. score) ²	746	79,7	0,99 (0,98-0,99)***	1,00 (0,99-1,01)	242	72,6	0,97 (0,96-0,99)**	1,00 (0,98-1,03)
Psychisch functioneren (in gem. score) ²	746	83,2	0,97 (0,96-0,98)***	0,98 (0,97-0,99)**	242	65,9	0,97 (0,95-0,98)***	0,98 (0,95-1,00)
<i>Klinische kenmerken van de depressie</i>								
Ten minste 2 depressieve episoden	283	38,8	2,13 (1,53-2,95)***	1,90 (1,34-2,70)***	154	66,7	0,84 (0,37-1,95)	
Ernstige depressie ³	187	25,1	1,56 (1,11-2,19)*	1,22 (0,84-1,78)	131	54,1	3,74 (1,46-9,57)**	2,56 (0,79-8,32)
Gebruik van psychotrope medicatie	81	11,1	1,95 (1,23-3,10)**	1,52 (0,88-2,62)	104	43,5	3,77 (1,58-8,97)**	1,39 (0,45-4,28)
<i>Comorbiditeit</i>								
Eenigerlei angststoornis (ref.: nooit)								
In het verleden	187	25,1	1,19 (0,81-1,75)	0,89 (0,58-1,36)	34	14,1	0,89 (0,17-4,52)	0,99 (0,17-5,77)
Huidig	113	15,2	1,91 (1,28-2,86)**	1,27 (0,81-1,99)	96	39,7	4,29 (1,69-10,89)**	3,35 (1,07-10,49)*
Eenigerlei middelenstoornis (ref.: nooit)								
In het verleden	117	15,7	1,95 (1,30-2,94)**	1,57 (1,03-2,37)*	46	19,0	1,27 (0,43-3,81)	1,45 (0,38-5,46)
Huidig	29	3,9	1,54 (0,67-3,55)	0,67 (0,27-1,65)	21	8,7	7,66 (2,55-23,07)***	6,64 (1,79-24,62)**

TABEL 1 Risico-indicatoren voor tijd tot terugval van depressie en chroniciteit van depressie in de algemene bevolking, in hazardratio's (HR) en oddsratio's (OR) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI) (vervolg)

	Groep 1 (MDD in remissie; n = 746): voorspellen van tijd tot terugval				Groep 2 (huidige MDD; n = 242): voorspellen van chroniciteit			
	n	% of gem.	HR (95%-BI)	HR (95%-BI)	n	% of gem.	OR (95%-BI)	OR (95%-BI)
			Model 1	Model 2			Model 1	Model 2
Zorggebruik vanwege psychische problemen								
Algemene gezondheidszorg	69	9,4	2,48 (1,59-3,84)***	1,43 (0,84-2,44)	125	52,3	2,53 (1,07-6,01)*	1,08 (0,36-3,26)
Ggz	52	7,1	1,66 (0,96-2,90)		95	39,8	1,62 (0,73-3,57)	

¹Vastgesteld op de tweede meting, T₁.

²Deze schaal loopt van 0 (slecht functioneren) tot en met 100 (goed functioneren).

³Bij groep 1 gaat het om de ernst van een depressieve episode ooit in het leven (dus dat hoeft niet altijd de laatste episode te zijn geweest).

Bij groep 2 gaat het om de ernst van de huidige depressieve stoornis.

Gem = gemiddelde; ref = referentiecategorie.

Model 1: alle HR's en OR's werden gecorrigeerd voor sekse en leeftijd.

Model 2: alle HR's en OR's werden gecorrigeerd voor alle variabelen in die kolom.

HR's en OR's die in vet staan weergegeven, waren significant ($\leq 0,05$) bij tweezijdige toetsing.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

e.a. 1988; Ware & Sherbourne 1992). Deze zijn: psychisch functioneren (bestaande uit de subschalen psychische gezondheid, rol functioneren psychisch, vitaliteit en sociaal functioneren) en lichamen functioneren (bestaande uit de subschalen lichamen functioneren, rol functioneren lichamen, pijn en algemene gezondheid). De schaalwaarden lopen van 0 (bijzonder slecht functioneren) tot en met 100 (uitstekend functioneren).

RESULTATEN

Van beide groepen respondenten met een MDD in remissie en een huidige MDD was de meerderheid vrouw. Hun gemiddelde leeftijd was respectievelijk 46,1 en 44,4 jaar. Over het algemeen waren de indicatoren van kwetsbaarheid, functioneren en comorbiditeit in de groep met een huidige MDD minder gunstig dan in de groep met een MDD in remissie. Terwijl meer dan de helft van de mensen met een huidige MDD een ernstige depressie had, had slechts een kwart van degenen met een MDD in remissie ooit een ernstige depressieve episode gehad.

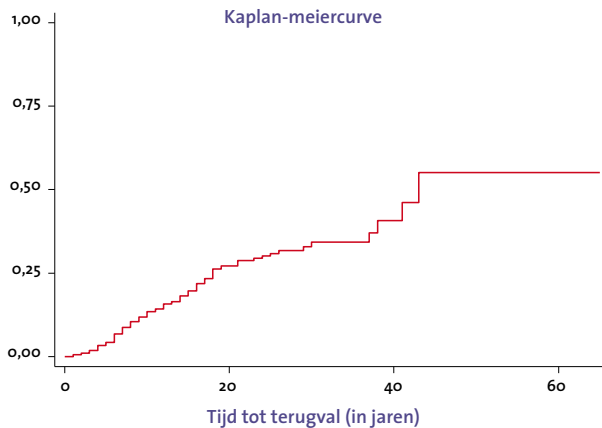
Onder de mensen met een MDD in remissie op de eerste meting (n = 746) ontstond bij 152 (20,4%) een depressieve stoornis op één van de vervolgmetingen. Het cumulatief terugvalpercentage was 0,5% na 1 jaar, 4,3% na 5 jaar, 13,4% na 10 jaar en 27,1% na 20 jaar.

Een kortere tijd tot terugval was geassocieerd met een jongere leeftijd, zonder partner wonen, alle kwetsbaar-

heidsindicatoren, een groter aantal chronische lichamelijke aandoeningen, een hogere BMI-score, slechter lichamen functioneren, meerdere depressieve episoden hebben gehad, het hebben ervaren van een ernstige depressie, gebruik van psychotrope medicatie, gebruik van algemene gezondheidszorg (AGZ) vanwege psychische problemen, een huidige angststoornis en een middelengerelateerde stoornis in remissie (TABEL 1). Tijd tot terugval was niet gerelateerd aan sekse, opleiding, werksituatie en gebruik van ggz vanwege psychische problemen. Indien we corrigeerden voor alle significante variabelen, dan waren slechts 4 variabelen geassocieerd met een kortere tijd tot terugval: jongere leeftijd, slechter psychisch functioneren, meerdere depressieve episoden hebben gehad en een middelengerelateerde stoornis in remissie. Additionele analyses lieten wat hogere cumulatieve terugvalpercentages zien (16,5% na 10 jaar en 29,7% na 20 jaar), maar toonden dezelfde risico-indicatoren voor tijd tot terugval, indien we uitgingen van een kortere remissieduur (ten minste 6 in plaats van 12 maanden voor de eerste meting).

Van de 242 mensen met een huidige MDD op de eerste meting, werd bij 29 (12%) een chronische depressie vastgesteld bij één van de vervolgmetingen. Een chronisch beloop was geassocieerd met een lagere opleiding, geen betaalde baan, slechter lichamen functioneren, een ernstige depressie, gebruik van psychotrope

FIGUUR 1 Kaplan-meiercurve van 746 respondenten met een depressieve stoornis in remissie



medicatie, gebruik van AGZ vanwege psychische problemen, en een huidige comorbide angst- of middelengerelateerde stoornis.

Indien we corrigeerden voor alle significante variabelen, dan waren slechts 3 variabelen geassocieerd met een chronisch beloop: een lagere opleiding en een huidige comorbide angst- of middelengerelateerde stoornis.

Additionele analyses lieten nagenoeg vergelijkbare risico-indicatoren zien, indien we de definitie van chroniciteit beperkten tot degenen met een depressieve episode van ten minste 24 maanden (waarbij we de 9 respondenten met ten minste 5 depressieve episoden in een relatief korte tijd ook in de referentiegroep onderbrachten). Indien we de definitie van chroniciteit verruimden en ook degenen met 4 depressieve episoden in een relatief korte tijd erbij optelden (dat waren er 8 meer), dan zagen we eveneens vergelijkbare risico-indicatoren van een chronisch beloop, zoals in **TABEL 1** weergegeven.

BESPREKING

Kernbevindingen

Bij de mensen met een MDD in remissie was het cumulatief terugvalpercentage 13,4% na 10 jaar en 27,1% na 20 jaar. Bij de mensen met een huidige MDD ontwikkelde zich bij 12% een chronische depressie binnen 6 jaar. Evenals in eerder onderzoek vonden we dat verscheidene ongunstige indicatoren van de psychische gezondheid van mensen met een MDD in remissie of een huidige MDD bij de eerste meting gerelateerd waren aan een langere tijd tot terugval of een chronisch beloop bij één van de vervolgmetingen. Kwetsbaarheidskenmerken en lichamelijke gezondheid lijken een grotere rol te spelen in de voorspelling van terugval dan van chroniciteit. Toekomstig onderzoek is echter nodig om deze conclusie te bevestigen.

Beperkingen

Hoewel NEMESIS-2 representatief is voor de volwassen bevolking wat betreft enkele belangrijke demografische kenmerken, zijn deze bevindingen niet geldig voor de groep patiënten met de ernstigste vorm van depressie in zorg en ook niet voor personen die bij aanvang van de studie jonger dan 18 jaar of ouder dan 65 jaar waren.

Verder moet men bedenken dat onderrapportage van MDD ooit in het leven (Moffitt e.a. 2010) kan hebben geresulteerd in een onderschatting van het aantal respondenten met een MDD in remissie op de eerste meting (onderzoeksgroep 1); hetgeen ook voor ander soortelijk onderzoek op dit terrein geldt (Mattisson e.a. 2007; Eaton e.a. 2008; Hardeveld e.a. 2013). Dit kan hebben geresulteerd in een overschatting van de terugvalpercentages, omdat mensen meer geneigd zullen zijn om ernstiger dan minder ernstige depressieve stoornissen uit hun leven te rapporteren.

In eerder onderzoek hanteerde men geen eenduidige definitie van chronische MDD, hoogstwaarschijnlijk vanwege beperkingen in de data. Wij definieerden chronische MDD als een depressieve episode die ten minste 24 maanden duurde en plaatsvond in de 6 jaar na de eerste meting of het hebben gehad van ten minste 5 depressieve episoden in een periode van 3 jaar die vergezeld gingen van een klinische diagnose van een depressieve stoornis in diezelfde periode. Additionele analyses met een smallere en ruimere definitie van chroniciteit lieten nagenoeg vergelijkbare risico-indicatoren zien. Dit impliceert dat onze bevindingen robuust zijn.

Terugval van depressie

De cumulatieve terugvalpercentages waren 4,3% na 5 jaar, 13,4% na 10 jaar en 27,1% na 20 jaar. In twee oudere bevolkingsstudies vond men hogere terugvalpercentages, variërend van 40% na 30 jaar (Mattisson e.a. 2007) tot 45%

na 23 jaar (Eaton e.a. 2008), vastgesteld onder mensen met een allereerste depressie in remissie.

De studie van Hardeveld e.a. (2013), gebaseerd op NEMESIS-1-gegevens, komt in opzet het meest overeen met de onze. Ook zij vonden hogere terugvalpercentages (23,2% na 10 jaar en 42,0% na 20 jaar). Aangezien zij uitgingen van een kortere remissieduur (ten minste 6 maanden), hanteerden wij dezelfde definitie in additionele analyses. Dan vonden we nog steeds lagere terugvalpercentages (16,5% na 10 jaar en 29,7% na 20 jaar).

Een mogelijke verklaring voor dit verschil in bevindingen is dat Hardeveld e.a. (2013) gebruikmaakten van een ouder klinisch instrument met minder strikte criteria voor MDD. Dit zou kunnen betekenen dat de terugvalpercentages van eerdere bevolkingsstudies, uitgevoerd in de jaren 80 en 90, wat aan de hoge kant zijn (zie ook Skodol e.a. 2011). Toekomstige bevolkingsstudies zouden deze voorzichtige conclusie moeten bevestigen.

Overeenkomstig eerder onderzoek waren kindermishandeling, meerdere depressieve episoden hebben gehad en een ernstige depressie significant gerelateerd aan een kortere tijd tot terugval (Ramana e.a. 1995; Mueller e.a. 1999; Gopinath e.a. 2007; Conradi e.a. 2008; Holma e.a. 2008; Hardeveld e.a. 2013; 2013b; Riihimäki e.a. 2014; Hoertel e.a. 2017; Paterniti e.a. 2017). De bevinding dat slechter psychisch functioneren een kortere tijd tot terugval voorspelde, komt ook overeen met eerder onderzoek (Gopinath e.a. 2007).

In tegenstelling tot ander onderzoek (Holma e.a. 2008; Vuorilehto e.a. 2009; Hardeveld e.a. 2013; Paterniti e.a. 2017), voorspelden aspecten van lichamelijke gezondheid – zoals aantal chronische lichamelijke aandoeningen, hogere BMI-score en slechter lichamenlijk functioneren – terugval van depressie. Een mogelijke reden dat deze bevindingen in vooral klinische studies niet significant waren, is dat patiënten met een depressie vaak lichamelijke aandoeningen hebben, waardoor lichamelijke aandoeningen bij hen minder goed variaties in terugval zullen voorspellen.

In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie in de eerste lijn vonden Conradi e.a. (2008) dat lichamenlijk functioneren niet de tijd tot terugval voorspelde, maar wel het aandeel van de tijd dat men depressievrij was, alsook de ernst van de depressieve symptomen tijdens follow-up. Toekomstig onderzoek is nodig om de relevantie van lichamelijke gezondheid (Scott e.a. 2007; Penninx e.a. 2013; Hendrickx e.a. 2016) als voorspeller van terugval in bevolkingsonderzoek te bevestigen.

Wij vonden dat negatieve levensgebeurtenissen, psychiatrische stoornissen bij de ouders en psychiatrische comorbiditeit ook geassocieerd waren met een kortere tijd tot terugval. In eerdere studies waren deze risico-indicatoren

vaker niet significant gerelateerd aan terugval (niet-significante bevindingen van ouderlijke psychiatrische stoornissen: Gopinath e.a. 2007; Conradi e.a. 2008; Paterniti e.a. 2017; Ramana e.a. 1995; en voor comorbiditeit: Gopinath e.a. 2007; Conradi e.a. 2008; Hardeveld e.a. 2013b; Paterniti e.a. 2017).

Ook hier lijkt de mogelijke reden voor de niet-significante bevindingen in klinische studies te liggen in het feit dat patiënten met een depressieve stoornis vaak ouderlijke psychiatrische stoornissen en psychiatrische comorbiditeit rapporteren. Dit zou ook een rol kunnen spelen bij recente negatieve levensgebeurtenissen. Een andere hypothese is dat naarmate het aantal depressieve episoden bij patiënten toeneemt, negatieve levensgebeurtenissen een minder belangrijke rol spelen in de prognose (*kindling*hypothese; Post 1992).

De bevinding dat een jongere leeftijd gerelateerd was aan een kortere tijd tot terugval wordt bevestigd in eerdere bevolkingsstudies (Hardeveld e.a. 2013; Hoertel e.a. 2017), maar niet in klinisch onderzoek (Holma e.a. 2008; Vuorilehto e.a. 2009; Hardeveld e.a. 2013b; Paterniti e.a. 2017). Dit zou erop kunnen duiden dat leeftijd een voorspeller is van terugval na de eerste paar episoden (in onze studie had meer dan 60% van de mensen met een MDD in remissie slechts één depressieve episode gehad), maar dat leeftijd een minder belangrijke rol in de voorspelling van terugval speelt naarmate men meerdere episoden heeft gehad.

Chroniciteit van depressie

Bij de mensen met een huidige MDD ontwikkelde zich bij 12% een chronische depressie binnen 6 jaar. In klinische studies worden doorgaans hogere percentages chroniciteit gevonden, variërend van 17% (Keller e.a. 1992; Hendriks e.a. 2015) tot 57% (Penninx e.a. 2011; Boschloo e.a. 2014). Wij vonden niet één bevolkingsstudie die prospectief chroniciteit van MDD en risico-indicatoren hiervoor onderzocht.

Ondanks het geringe aantal mensen met een chronische depressie in onze studie was een chronisch beloop significant geassocieerd met een grote variatie aan risico-indicatoren: een lagere opleiding, geen betaalde baan, slechter lichamenlijk en psychisch functioneren, een ernstige depressie, gebruik van psychotrope medicatie, gebruik van AGZ vanwege psychische problemen, en een huidige comorbide angst- of middelengerelateerde stoornis.

Het is moeilijk om deze bevindingen te vergelijken met eerder onderzoek, omdat we maar twee klinische studies kennen (beide gebaseerd op data uit NESDA) waarin men voorspellers van chroniciteit bestudeerde (Penninx e.a. 2011; Boschloo e.a. 2014). Binnen deze studies werd ook bewijs gevonden voor ernst van de depressie en zorggebruik als voorspellers van chroniciteit. Dat gold niet voor

gebruik van psychotrope medicatie en psychiatrische comorbiditeit, terwijl de invloed van functioneren voorafgaand aan chroniciteit niet werd onderzocht. Een mogelijke verklaring voor deze niet-significante verbanden in NESDA is ook nu weer dat een klinisch cohort wellicht homogener is wat betreft medicatiegebruik en comorbiditeit dan een cohort uit de algemene bevolking, waardoor deze indicatoren geen betekenisvolle rol speelden in het voorspellen van chroniciteit in genoemd klinisch onderzoek.

CONCLUSIE

We concluderen dat met de gevonden risico-indicatoren patiënten met een depressieve stoornis kunnen worden geïdentificeerd die monitoring behoeven en mogelijk baat hebben bij preventieve interventies of onderhoudsbehandeling. Het identificeren van deze patiënten zou het adequaatst kunnen gebeuren in de eerste lijn. We zagen echter dat nog geen 10% van de respondenten met een MDD in

remissie in het afgelopen jaar hulp had gezocht in de eerste lijn vanwege psychische problemen. Dit betekent dat er veel winst te behalen is als er meer aandacht is voor depressie, ook bij patiënten met een sterk verhoogde kans op (chronische) depressie zonder directe hulpvraag vanwege psychische problemen.

Van de respondenten met een huidige MDD had meer dan de helft hulp gezocht vanwege psychische problemen. Aangezien wij enkele krachtige risico-indicatoren voor chroniciteit van depressie vonden bij mensen met een huidige MDD, lijkt de tijd rijp voor het ontwikkelen van programma's gericht op preventie van chronische depressie.

NOOT

1 Dit artikel werd eerder gepubliceerd in *Acta Psychiatrica Scandinavica* (2018; 137: 503-15) onder de titel: 'Recurrence and chronicity of major depressive disorder and their risk indicators in a population cohort'.

LITERATUUR

- Boschloo L, Schoevers RA, Beekman ATF, Smit JH, van Hemert AM, Penninx BWJH. The four-year course of major depressive disorder: the role of staging and risk factor determination. *Psychother Psychosom* 2014; 83: 279-88.
- Conradi HJ, Bos EH, Kamphuis JH, de Jonge P. The ten-year course of depression in primary care and long-term effects of psychoeducation, psychiatric consultation and cognitive behavioural therapy. *J Affect Disord* 2017; 217: 174-82.
- Conradi HJ, de Jonge P, Ormel J. Prediction of the three-year course of recurrent depression in primary care patients: different risk factors for different outcomes. *J Affect Disord* 2008; 105: 267-71.
- Graaf R de, ten Have M, van Dorsselaer S. Opzet van de bevolkingsstudie NEMESIS-2: Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2. *Tijdschr Psychr* 2012; 54: 17-26.
- Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee BH, Bienvenu OJ, Zandi P. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 513-20.
- Geddes JR, Stuart MC, Davies C, e.a. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 653-1.
- Gopinath S, Katon WJ, Russo JE, Ludman EJ. Clinical factors associated with relapse in primary care patients with chronic or recurrent depression. *J Affect Disord* 2007; 101: 57-63.
- Hardeveld F, Spijker J, de Graaf R, e.a. Recurrence of major depressive disorder across different treatment settings: results from the NESDA study. *J Affect Disord* 2013b; 147: 225-31.
- Hardeveld F, Spijker J, de Graaf R, Nolen WA, Beekman ATF. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122: 184-91.
- Hardeveld F, Spijker J, de Graaf R, Nolen WA, Beekman ATF. Recurrence of major depressive disorder and its predictors in the general population: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Psychol Med* 2013; 43: 39-48.
- Haro JM, Arbabzadeh-Bouchez S, Brugha TS, De Girolamo G, Guyer ME, Jin R, e.a. Concordance of the Composite International Diagnostic Interview Version 3.0 (CIDI 3.0) with standardized clinical assessments in the WHO World Mental Health Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2006; 15: 167-80.
- Hendrickx F, Vandenberghe J, Leentjes A. Depressie bij patiënten met een lichamelijke aandoening. In: Schene AH e.a., red. *Handboek depressieve stoornissen*. Utrecht: De Tijdstroom; 2016.
- Hendriks SM, Spijker J, Licht CMM, e.a. Long-term work disability and absenteeism in anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord* 2015; 178: 121-30.
- Hoertel N, Blanco C, Oquendo MA, e.a. A comprehensive model of predictors of persistence and recurrence in adults with major depression. Results from a national 3-year prospective study. *J Psychiatr Res* 2017; 95: 19-27.
- Holma KM, Holma IAK, Melartin TK, Ryttsälä HJ, Isometsä ET. Long-term outcome of Major Depressive Disorder in psychiatric patients is variable. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 196-205.

- Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RMA, e.a. Time to recover, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 809-16.
- Markkula N, Harkanen T, Nieminen T, e.a. Prognosis of depressive disorders in the general population – results from the longitudinal Finnish Health 2011 Study. *J Affect Disord* 2016; 190: 687-96.
- Mattisson C, Bogren M, Horstmann V, Munk-Jorgensen P, Nettelbladt P. The long-term course of depressive disorders in the Lundby Study. *Psychol Med* 2007; 37: 883-91.
- Moffitt TE, Caspi A, Taylor A, Kokaua J, Polanczyk G, Poulton R. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med* 2010; 40: 899-909.
- Mueller TI, Leon AC, Keller MB, e.a. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1000-6.
- Paterniti S, Sterner I, Caldwell C, Bisscherbe J-C. Childhood neglect predicts the course of major depression in a tertiary care sample; a follow-up study. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 113.
- Patten SB, Wang JL, Williams JVA, Lavorato DH, Khaled SM, Bulloch AGM. Predictors of the longitudinal course of major depression in a Canadian population sample. *Can J Psychiatry* 2010; 55: 669-76.
- Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med* 2013; 11: 129.
- Penninx BWJH, Nolen WA, Lamers F, Zitman FG, Smit JH, Spinhoven P, e.a. Two-year course of depressive and anxiety disorders: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *J Affect Disord* 2011; 133: 76-85.
- Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 999-1010.
- Ramana R, Paykel ES, Cooper Z, Hayhurst H, Saxty M, Surtees PG. Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol Med* 1995; 25: 1161-70.
- Riihimäki KA, Vuorilehto MS, Melartin TK, Isometsa ET. Five-year outcome of major depressive disorder in primary health care. *Psychol Med* 2014; 44: 1369-79.
- Scott KM, Bruffaerts R, Tsang A, Ormel J, Alonso J, Angermeyer MC, e.a. Depression-anxiety relationships with chronic physical conditions: results from the World Mental Health Surveys. *J Affect Disord* 2007; 103: 113-20.
- Skodol AE, Grolí CM, Keyes KM, Geier T, Grant BF, Hasin DS. Relationship of personality disorders to the course of major depressive disorder in a nationally representative sample. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 257-64.
- Spijker J, Bijl RV, Graaf R de, Nolen WA. Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: results of the NEMESIS. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 122-30.
- Steinert C, Hofmann M, Kruse J, Leichsenring F. The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review. *J Affect Disord* 2014; 152-4: 65-75.
- Have M ten, Nuyen J, Beekman A, de Graaf R. Common mental disorder severity and its association with treatment contact and treatment intensity for mental health problems. *Psychol Med* 2013; 43: 2203-15.
- Vuorilehto MS, Melartin TK, Isometsä ET. Course and outcome of depressive disorders in primary care: a prospective 18-month study. *Psychol Med* 2009; 39: 1697-707.
- Ware JE, Sherbourne CD. The Rand-36 Short-form Health status Survey: 1: Conceptual Framework and item-selection. *Med Care* 1992; 30: 473-81.

SUMMARY

Recurrence and chronicity of major depressive disorder in the general population: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2

M. TEN HAVE, R. DE GRAAF, S. VAN DORSSELAER, M. TUITHOF, M. KLEINJAN, B.W.J.H. PENNINX

- BACKGROUND** The naturalistic course of major depressive disorder (MDD) and risk indicators for recurrence and chronicity of MDD are best investigated using a psychiatric epidemiological population study without clear selection bias. However, such studies are scarce, thereby limiting clinical decision-making concerning the monitoring and maintenance of treatment.
- AIM** To present findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 (NEMESIS-2) regarding the recurrence and chronicity of MDD and associated risk indicators in the general population.
- METHOD** At baseline, two groups were selected to examine the recurrence and chronicity of MDD at follow-up. Diagnoses were assessed with the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) 3.0.
- RESULTS** Among respondents with remitted MDD ($n = 746$), the cumulative recurrence rate was 4.3% at 5 years, 13.4% at 10 years, and 27.1% at 20 years. Time to recurrence was predicted by vulnerability characteristics (childhood abuse, negative life events, parental psychopathology), physical health, functioning, clinical characteristics of depression (previous episodes, severity, medication use), psychiatric comorbidity and mental health use. Among respondents with current MDD ($n = 242$), 12% developed a chronic depressive episode over 6 years. The chronic course was predicted by risk indicators similar to those for recurrence, except for vulnerability characteristics and physical health.
- CONCLUSION** These risk indicators may help identify depressive patients requiring monitoring and who might benefit from preventive interventions or maintenance treatment.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)1, 22-31

KEY WORDS chronicity, major depression, outcome, population surveys, recurrence, risk indicators