

Chronisch depressief in nieuw perspectief

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. JAN SPIJKER

INAUGURELE REDE

PROF. DR. JAN SPIJKER



Jan Spijker is psychiater en hoofd van het programma Stemmingsstoornissen bij Pro Persona, Nijmegen, onderzoeker bij het Trimbos instituut te Utrecht en bijzonder hoogleraar Chronische depressie bij het Behavioural Science Institute van de Radboud Universiteit Nijmegen.

Zijn interessegebieden zijn stemmingsstoornissen, epidemiologie en opleiding. Jan Spijker promoveerde in 2002 op het beloop van depressie in de algemene bevolking. Hij is onder meer betrokken bij het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar psychische gezondheid, NEMESIS en de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst, NESDA. Jan Spijker was lid van het expertteam van de Doorbraakprojecten Depressie die uitgevoerd werden door het Trimbos instituut in samenwerking met het Centraal BegeleidingsOrgaan / Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg. Spijker is lid van de werkgroep die de multidisciplinaire richtlijnen angst en depressie herziet. Hij is plaatsvervangend hoofdredacteur van het Tijdschrift voor Psychiatrie en lid van de sectie *social psychiatry and epidemiology* van de EPA (*European Psychiatric Association*). Sinds 2011 is Spijker voorzitter van NedKAD, het Nederlandse kenniscentrum voor Angst en Depressie.

CHRONISCH DEPRESSIEF IN NIEUW PERSPECTIEF

Chronisch depressief in nieuw perspectief

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar
Chronische depressie aan de Faculteit der Sociale Wetenschappen van de Radboud
Universiteit Nijmegen op vrijdag 15 februari 2013*

door prof. dr. Jan Spijker

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Fotografie omslag: Bert Beelen
Drukwerk: Van Eck & Oosterink

ISBN 978-90-9027335-8

© Prof. dr. Jan Spijker, Nijmegen, 2013

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus,
zeer gewaardeerde toehoorders,*

Nederland lijkt gedeprimeerd. U kent waarschijnlijk wel de cijfers die aangeven dat zo'n 600.000 Nederlanders lijden aan depressie. Deze getallen komen voort uit de bekende NEMESIS (*Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study*) studies (Bijl et al., 1998; de Graaf et al., 2010), waarin een heel grote groep willekeurig geselecteerde Nederlanders uitgebreid is geïnterviewd over psychische klachten en allerlei zaken die daarmee kunnen samenhangen. De impact van dit grote aantal depressieve mensen in Nederland is uiteraard enorm. Naast hun persoonlijk lijden, wordt geschat dat de maatschappelijke kosten aanzienlijk zijn: 660 miljoen per jaar als het gaat om de kosten voor behandeling en 950 miljoen vanwege uitval in werk (Romijn et al., 2008).

Welke maatregelen kunnen we nemen om die grote ziektelast als gevolg van depressie te verminderen? Preventie lijkt daarbij een sleutelbegrip. Primaire preventie is mogelijk maar dat vereist dat we meer weten over de risicofactoren die het ontstaan van depressie bevorderen en proberen die risicofactoren te verminderen. Of we proberen er heel vroeg bij te zijn zodat we bij mensen die lichte klachten ontwikkelen op tijd kunnen ingrijpen (secundaire preventie). Tertiaire preventie is gericht op mensen die al een depressie hebben en daarbij is het zaak om te zorgen dat deze depressie niet meer terugkomt of maar blijft voortduren. Van die 600.000 Nederlanders met een depressie bestaat de helft uit mensen die al langere tijd depressief zijn of opnieuw depressief zijn geworden (de Graaf et al., 2010).

Helaas zijn we nog niet erg goed in de die tertiaire preventie. Toen ik twintig jaar terug mijn loopbaan begon als psychiater op een dagbehandeling van het toenmalige psychiatrisch ziekenhuis Wolfheze in Tiel, zag ik veel ernstig depressieve patiënten die werden aangemeld voor een intensieve behandeling. Ze waren vaak gedurende enkele maanden, zeker drie dagen per week, in behandeling en kregen gesprekken, medicatie, activiteitentherapie en vormen van vaktherapie. Gelukkig verbeterden de meesten en kon de behandeling worden beëindigd. Maar na een jaar, twee jaar, drie jaar, zag ik veel patiënten weer terugkeren. Ze waren opnieuw depressief of bleken na hun ontslag uit de dagbehandeling al snel weer terug te vallen in een chronisch depressief patroon. Eigenlijk had ik dat wel kunnen voorspellen omdat er bij aanmelding al dikke dossiers lagen van eerdere behandelingen in de psychiatrie waaruit duidelijk werd dat hun aandoening recidiverend dan wel chronisch was geworden.

Ter illustratie wil ik u één van deze patiënten presenteren: mevrouw Elderveld. Ze is 35 jaar als ze wordt aangemeld bij de deeltijdbehandeling. Ze is in behandeling bij de RIAGG, bij een sociaalpsychiatrisch verpleegkundige met ondersteunende gesprekken en ze ziet af en toe een psychiater die de medicatie controleert. Ze heeft al geruime tijd depressieve klachten. De eerste depressieve episode was na de geboorte van haar zoon die nu elf jaar oud is, daarna kan ze nog enkele zware episoden opnoemen waarvoor ze

één keer een opname heeft gehad toen de suïcidaliteit op de voorgrond stond. Eigenlijk is ze de afgelopen elf jaar niet meer echt de oude geweest, zegt ook haar man, ze is snel emotioneel en voelt zich overbelast. Ook nu kan ze de zorg voor het huishouden en haar beide kinderen niet goed aan en heeft de neiging in bed te willen blijven. Aanpassing van de antidepressieve medicatie, die ze sinds zo'n elf jaar gebruikt, heeft niet geholpen. Depressies komen in haar familie veel voor. Ook haar moeder heeft altijd last gehad van depressieve perioden waardoor er weinig aandacht was voor de kinderen.

Het is duidelijk dat mevrouw Elderveld lijdt aan een vorm van chronische depressie waarvan het waarschijnlijk is dat die begonnen is als een postnatale depressie en nooit meer goed hersteld is. De behandeling heeft tot dusverre wel de tijdelijke verslechtingen in haar toestand kunnen opvangen maar geen substantiële verbetering kunnen brengen. Deze casus is uiteraard een fictieve, samengesteld uit het contact met verschillende patiënten, waardoor bij mij de vraag ontstond: waarom gingen hun depressies niet meer over?

Wat ga ik bespreken vandaag:

- wat is chronisch depressief?
- wat is er veranderd in het perspectief op chronische depressie?
- wat is de huidige behandeling voor chronische depressie?
- wat zijn nieuwe perspectieven ten aanzien van de behandeling en begeleiding van chronische depressieve patiënten?

WAT IS CHRONISCH DEPRESSIEF?

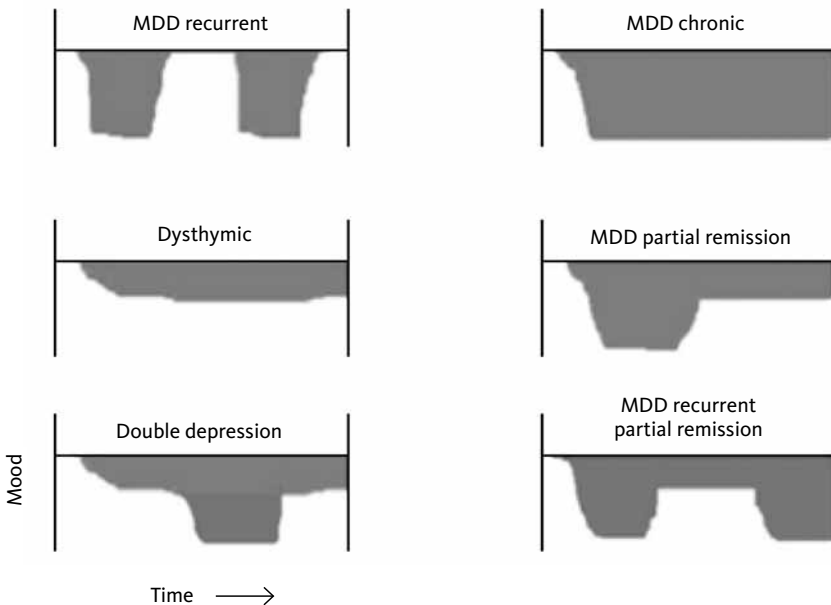
Een chronische depressie betekent dat de depressie gedurende twee jaar aanwezig blijft, volgens de definities zoals die zijn afgesproken in de DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders*) (APA, 2002). Chronisch depressieve patiënten zullen vaak zeggen dat hun klachten niet altijd even erg zijn, maar dat deze fluctueren. Zij onderkennen slechte perioden afgewisseld met minder slechte. In vaktermen heet dit recidiverende depressies met incompleet herstel tussen de episoden. We onderscheiden ook nog de *dysthyme* stoornis, een vorm van chronische depressie die wat lichter is qua ernst. Deze *dysthyme* stoornis gaat meestal gepaard met tijdelijke verslechtingen, zodat er een gewone depressie ontstaat en als geheel dan dubbele depressie genoemd wordt (figuur 1).

Deze gedetailleerde beschrijvingen van chronische depressies komen waarschijnlijk wat kunstmatig over en onderzoek bevestigt dat (Mc Cullough et al., 2003). Samen met mijn collega Didi Rhebergen en de hoogleraren Brenda Penninx en Aartjan Beekman, hebben we dat op basis van de NEMESIS en NESDA (*Netherlands Study of Depression and Anxiety*) studies, heel overtuigend laten zien. Er zijn geen verschillen in beloop tussen de *dysthyme* stoornis en de dubbele depressie (Rhebergen et al., 2009), maar het functioneren van mensen met een dubbele depressie en *dysthyme* stoornis was veel slechter

dan mensen met een gewone depressie (Rhebergen et al., 2010). Een grote groep mensen met depressie werd in detail bestudeerd en de gevonden patroonpatronen kwamen slecht overeen met de bestaande DSM-categorieën en werden gekenmerkt door ernst en duur (Rhebergen et al., 2011). De belangrijkste conclusie uit deze onderzoeken is dat de DSM-indelingen van depressie, *dysthyme* stoornis, chronische depressie en dubbele depressie geen bruibare toevoegingen zijn om vormen van depressie te onderscheiden. Dit nieuwe inzicht heeft ook een rol gespeeld in de discussies over de DSM-v. Voorgesteld is om meer aandacht te besteden aan de duur van de depressie en om één categorie voor chronische depressie te maken (Klein, 2008). Of deze aanbevelingen worden overgenomen is echter niet zeker maar wel is zeker dat een lange duur van depressie een belangrijk onderscheidend criterium aan het worden is.

Figuur 1 Beloop van depressie

CHRONISCHE DEPRESSIES



GEVOLGEN CHRONISCH BELOOP

Wat weten we over chronische depressie? Schattingen van het voorkomen van chronische depressie wisselen. Uitgaande van Amerikaanse cijfers kan een jaarprevalentie voor chronische depressieve stoornis van 1.5 procent verwacht worden (Blanco et al., 2010). Als we daarbij nog de *dysthyme* stoornis meerekenen, met een jaarprevalentie van 0.9 procent (de Graaf et al., 2010), dan resulteert dat in zo'n driehonderdduizend Nederlanders met een chronische vorm van depressie. De gevolgen van een chronische depressie zijn ernstig met een verhoogd risico op suïcide (Spijker et al., 2010), verhoogde comorbiditeit met andere psychiatrische en somatische aandoeningen en verminderd functioneren in relatie, gezin, sociale verbanden en werk (Blanco et al., 2010). De comorbiditeit met andere stoornissen betreft vooral de angststoornissen, die zelf al bijna per definitie chronisch zijn. Het zal ook duidelijk zijn dat juist chronische depressie sterk bijdraagt aan de hoge kosten die met depressie in het algemeen gemoeid zijn. Patiënten met chronisch depressie zorgen voor grote maatschappelijke kosten door uitval in werk naast hoge zorgkosten. Behandelingen voor chronische depressie zijn vaak langdurig en intensief. Door het uitblijven van resultaten raken zowel behandelaars als hun patiënten nogal eens machteloos en wordt de behandelrelatie gekenmerkt door afhankelijkheid en frustratie (Koekkoek et al., 2008).

WAT IS ER VERANDERD IN HET PERSPECTIEF OP DE CHRONISCHE DEPRESSIE?

Hoe zijn we uitgekomen bij de beschrijving van chronisch depressie zoals we die nu kennen? Toen ik zelf werd opgeleid als psychiater was de boodschap over de behandeling van depressies een hoopvolle: ze gaan altijd over. Dat zeiden we ook tegen onze patiënten. Deze visie is afkomstig van de grondlegger van onze huidige psychiatrie, Emile Kraepelin. Kraepelin begon rond 1900 met het vastleggen van zorgvuldige observaties en beschrijvingen van de ziektegeschiedenissen van zijn patiënten. Kraepelin zag bij patiënten een gevarieerd beloop. Sommigen knapten geleidelijk weer op; anderen bleven ziek of gingen juist verder achteruit. Hij onderscheidde op deze manier de *dementia praecox* (wat we nu schizofrenie zijn gaan noemen) met een slecht beloop, van de groep manisch-depressieve psychosen met een gunstig beloop. Hieronder viel ook depressie.

Deze systematische bestudering en beschrijving van de ziektebeelden van patiënten heeft veel inzicht opgeleverd voor de psychiatrie maar er is ook een gevaar verbonden. Clinici trekken op grond van hun contact met slechts een selectie van de (doorgaans meest zieke) patiënten, conclusies over de aandoening zoals die voorkomt in de algemene bevolking. Dit fenomeen wordt selectie *bias* genoemd (Cohen & Cohen, 1984) en deze selectie *bias* heeft ons parten gespeeld in onze kijk op het beloop van depressie. Want was de opvatting aanvankelijk dat depressie een relatief goed beloop had, dat beeld kanteelde in de jaren tachtig van de vorige eeuw onder invloed van het *National Institute of Mental Health* (NIMH) *Collaborative Depression Study* (CDS) (Keller et al., 1986; Keller et al., 1992). Deze studie bevatte ruim negenhonderd depressieve patiënten die behande-

ling (poliklinisch of klinisch) hadden gezocht in medische centra in vijf Amerikaanse steden en die meer dan twintig jaar gevolgd werden. Door de resultaten van deze studie ontstond de opvatting dat depressie helemaal geen tijdelijke maar juist een chronische aandoening is, met grote risico's op langdurige klachten en recidiven (Judd, 1997). Deze opvatting heeft de literatuur zozeer gedomineerd dat sindsdien elk artikel over depressie steevast opent met de tekst: '*Unipolar Major Depressive Disorder is a chronic lifelong illness and the risk for repeated episodes exceeds 80%*'. Maar ook in de CDS studie speelt selectie bias: het betreft patiënten die behandeling ondergingen in gespecialiseerde derdelijnscentra. Daar komen nu eenmaal patiënten die al vaak langer of ernstiger ziek zijn, waardoor hun prognose veelal ongunstig is.

Om het beloop van depressie te bestuderen moeten we dus niet alleen maar klinische studies verrichten, maar juist ook bevolkingsstudies of studies onder patiënten met deze klachten die alleen de huisarts bezoeken. Idealiter moeten dan personen in het onderzoek geïnccludeerd worden die een nieuwe episode van depressie doormaken.

Op deze wijze hebben we zelf, ook op basis van de NEMESIS-data, een heel ander beloop van depressie vastgesteld. Van de mensen die een nieuwe depressie hadden ontwikkeld, bleek 50 procent na drie maanden al weer hersteld, al dan niet na behandeling. Maar degenen die na drie maanden niet herstelden, liepen een groot risico op chroniciteit: 76 procent was na een jaar nog depressief en 20 procent kende een chronisch beloop, namelijk dat ze na twee jaar nog depressief waren (Spijker et al., 2002). Dit maakt duidelijk dat het beloop van een depressie heterogeen is; voor een groot deel van de mensen die depressief worden is de prognose gunstig, zij zullen snel herstellen maar een klein deel loopt risico op een chronisch beloop.

Deze en andere onderzoeken (Judd et al., 1998; Beekman et al., 2002) hebben laten zien dat het beloop van depressie zeer variabel kan zijn. Er kunnen depressieve episoden voorkomen die kortdurend en mogelijk eenmalig zijn, er kunnen langdurige depressieve episoden voorkomen en er kunnen recidiven en chroniciteit ontstaan. Er komen steeds meer aanwijzingen dat het episodische beeld van depressie niet opgaat en vervangen moet worden door een fluctuerend beeld van wisselende ernst van de depressieve symptomatologie. We kunnen inmiddels wel spreken van een volgende paradigmaverandering: depressie is geen aandoening met een goedaardig beloop, ook niet met een ongunstig beloop maar met een zeer variabel beloop waarbij het beloop ongunstiger blijkt bij patiënten die in hogere echelons van de zorg behandeld worden (Spijker & Beekman, 2004).

STAGERING EN PROFILERING

Beloopskenmerken gaan op deze manier een veel grotere rol spelen in het indelen van depressie en professor Aartjan Beekman heeft voorgesteld om voor een stageringsmodel te kiezen om psychiatrische aandoeningen te beschrijven, vergelijkbaar met somatische ziekten zoals kanker (Beekman et al., 2012). Stagering wil zeggen dat het ziektebeloop

wordt ingedeeld in stadia beginnend bij slechts een risico op eerste, milde klachten tot aan de andere kant van het spectrum ernstige en chronische ziekte. Hiermee wordt beter dan met de huidige DSM-indeling recht gedaan aan de toestand van de patiënt en diens prognose, maar het geeft waarschijnlijk ook een betere aansluiting op de indicatiestelling voor behandeling, die nu erg matig is. Naast het beloop kunnen ook specifieke kenmerken met prognostische betekenis van de stoornis in het model opgenomen worden. Bij depressie valt hierbij te denken aan angstsymptomen, die vaak een slechtere prognose voorspellen, persoonlijkheidskenmerken, somatische comorbiditeit, trauma in de voorgeschiedenis en in de toekomst mogelijk ook biologische parameters. Zo ontstaan verschillende profielen van een depressie. Het Tijdschrift voor Psychiatrie heeft vorig jaar november een fraai themanummer gewijd aan stagering en profilering van psychiatrische ziekten. Voor depressie worden vijf stadia beschreven (Peeters et al., 2012):

- 1 de prodromale fase
- 2 de eerste depressieve episode
- 3 restsymptomen na een episode
- 4 de recidief episode
- 5 de chronische en/of therapieresistente depressie

De prodromale fase bestaat uit de aanwezigheid van lichte verschijnselen zoals slaapproblemen, prikkelbaarheid, et cetera. Dit kan uitlopen in een eerste depressie. In deze fase zijn lichte interventies aangewezen en effectief. Bij een eerste depressieve episode wordt het al belangrijker of er specifieke kenmerken zijn van de depressie, die prognostisch ongunstiger zijn en die van belang zijn voor de therapie. Zo kunnen atypische symptomen zoals grotere slaapbehoefte of grotere eetlust vastgesteld worden, wat wijst op een behandeling met zogenaamde mono-amine oxidase remmers of psychotische kenmerken, waardoor tricyclische antidepressiva plus antipsychotica nodig zijn. Restsymptomen na een eerste depressieve episode zijn ook weer prognostisch van belang (het risico op terugval is verhoogd) en vormen tegenwoordig ook steeds vaker een aangrijpingspunt voor behandeling bijvoorbeeld met cognitieve gedragstherapie. Bij een recidief episode is de behandeling anders. Er moet rekening gehouden worden met toekomstige recidive en dan komt een onderhoudsbehandeling met antidepressiva in zicht. Ook kan gedacht worden aan preventieve psychologische interventies zoals de mindfulnesstherapie, zoals die door professor Anne Speckens wordt uitgevoerd of de preventieve cognitieve therapie van professor Claudi Bockting. Tenslotte de chronische en therapieresistente depressie die ik vanmiddag bespreek.

Voor profilering wordt gedacht aan enerzijds klinische karakteristieken en anderzijds etiologische en pathofysiologische variabelen (tabel 1). De kennis daarover neemt snel toe maar eerlijkheidshalve zijn er nog weinig heel harde prognostische kenmerken. Klinische kenmerken zijn over het algemeen de beste voorspellers voor depressie en

daarvan blijken opnieuw de ernst en de duur de belangrijkste signalen. Dergelijke staging en profilering bieden goede mogelijkheden om de behandeling vorm te geven en past ook goed in het hedendaagse *stepped care* denken waarbij behandeling start met de minst invasieve interventie die mogelijk is, gezien aard en ernst van de problematiek.

CHRONISCH DEPRESSIEF IN NIEUW PERSPECTIEF

Samenvattend laat onze huidige kennis van het beloop van depressie zien dat chroniciteit niet slechts de ongunstige afloop voor een kleine groep depressieve patiënten betekent, maar ook staat voor een nieuwe indeling in de zo grote en heterogene aandoening die depressie heet. Een indeling in ernst en duur kan een veel zinvoller onderscheid aanbrenge in de DSM-categorie depressieve stoornissen en het voorstel van staging en profilering bouwt daar op verder met een eigen staging voor de chronische depressie. Discussies over nut en noodzaak van behandeling kunnen op basis van staging en profilering veel vruchtbaarder gevoerd worden.

Tabel 1 Kandidaten voor profilering depressie

	Etiologische- en pathofysiologische variabelen		Klinische variabele
	Persoon	Omgeving	
Zekere profilering kandidaat	Leeftijd	Vroege traumatisering	Ernst
	Vasculaire problematiek		Duur
			Niveau van functioneren
			Symptoomprofiel
			Comorbide psychiatrische aandoening
			Comorbide lichamelijke aandoening
			Therapie-resistentie in huidige episode
Mogelijke profilering kandidaat	Opleidingsniveau	Psychosociale stressoren	Depressie in kader van andere as-I stoornis
	Genetische polymorfismen	Migratie	
	HPA-as		
	Inflammatie		
	Metabool syndroom		

WAT IS DE HUIDIGE BEHANDELING VOOR CHRONISCHE DEPRESSIE?

De Multidisciplinaire Richtlijn Depressie (2010), de belangrijkste basis voor de behandeling van depressie, houdt ook rekening met een *stepped-care* benadering en heeft algoritmes ontworpen op basis van ernst, duur en recidief. Deze Multidisciplinaire Richtlijn Depressie wordt door verschillende beroepsverenigingen opgesteld en op basis van de beschikbare literatuur worden de behandelinterventies die het meest door bewijs ondersteund worden op een rij gezet. In 2005 verscheen de eerste Multidisciplinaire Richtlijn Depressie. Nu zijn we bezig met een herziening van deze richtlijn onder leiding van professor Ton van Balkom. Chronische depressie is nog geen apart algoritme in de richtlijn, maar bij de herziening is wel een apart hoofdstuk gewijd aan de chronische en therapieresistente depressie

THERAPIERESISTENTIE

Dat brengt ons, als een tussenstap bij therapieresistentie. Een chronische depressie is vaak ook een therapieresistente depressie maar de begrippen zijn niet hetzelfde. Chroniciteit gaat over duur en therapieresistentie zegt iets over behandelresultaat of beter gezegd, gebrek daaraan. Niet alle mensen met een chronische depressie hebben behandeling gehad, omdat ze geen hulp vroegen of omdat ze geen hulp wilden en dan kan er geen therapieresistentie zijn. Ook kan er wel therapie gegeven zijn maar was die niet adequaat; bijvoorbeeld er zijn wel antidepressiva voorgeschreven maar in een te lage dosering, of er is wel psychotherapie voorgesteld maar niet de juiste. Ook dan kun je niet spreken van therapieresistentie.

Wanneer er wel sprake is van therapieresistentie is nog niet zo eenduidig. De literatuur hanteert verschillende definities om therapieresistentie vast te stellen en die gaan steeds uit van verschillende behandelstappen die niet succesvol waren en zo wordt er een soort stagering vastgesteld. We hebben die literatuur bestudeerd en ontdekten dat deze definities slechts uitgingen van de biologische behandelingen en psychotherapie buiten beschouwing lieten. Ook was er weinig onderzoek gedaan naar de betrouwbaarheid en de voorspellende waarde van ieder model (Ruhé et al., 2012). Samen met mijn collega's Frenk Peeters, Eric Ruhé en professor Aart Schene hebben we daarom een uitbreiding van de bestaande modellen gemaakt waarin ook psychotherapie is toegevoegd. Maar ook ander belangrijke voorspellers voor behandelresultaat bij depressie zijn meegenomen in ons instrument dat we de *Dutch Method of Treatment Resistant Depression* (DM-TRD) hebben gedoopt (tabel 2). In de DM-TRD hebben we klinische kenmerken van depressie opgenomen zoals duur en ernst, comorbiditeit maar ook beperkingen, levensgebeurtenissen en verder de eerder ingezette behandelingen. De volgende stap is het valideren van de DM-TRD en we verwachten dat het instrument een belangrijke stap kan zijn om bij aanvang van een nieuwe therapie de kansen op succes te kunnen inschatten en voor de juiste interventie te indiceren. Maar ook voor behandelstudies is het belangrijk dat een dergelijk instrument gebruikt wordt om de heterogene groep van patiënten nader te karakteriseren.

Tabel 2 The Dutch Method for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD)
 F.P.M.L. Peeters, H.G. Ruhé, J. Spijker, A. Schene © 2011

Dimension and specification	Coding	Score
Duration		
Acute (<1 year)	1	
Sub-acute (1-2 years)	2	
Chronic (>2 years)	3	
Symptom severity¹		
Subsyndromal	1	
Mild	2	
Moderate	3	
Severe without psychosis	4	
Severe with psychosis	5	
Functional impairment		
No impairment (GAF 90-100)	0	
Mild impairment (GAF 60-90)	1	
Moderate impairment (GAF 30-60)	2	
Severe impairment (GAF <30)	3	
Cormobid anxiety symptoms		
Not present	0	
Present, but not fulfilling DSM-IV criteria	0.5	
Fulfilling criteria for ≥ DSM-IV anxiety	1	
Psychosocial stressors²		
Not present	0	
≥ 1 psychosocial stressor	1	
Treatment failures		
Antidepressants		
Level 0: not used	0	
Level 1: 1-2 medications	1	
Level 2: 3-4 medications	2	
Level 3: 5-6 medications	3	
Level 4: 7-10 medications	4	
Level 5: >10 medications	5	
Augmentation/combination		
Level 0: not used	0	
Level 1: 1-2 medications	1	
Level 2: 3-4 medications	2	
Level 3: 5-6 medications	3	
Electroconvulsive therapy³		
Not used	0	
Used	1	
Psychotherapy		
Not used	0	
Supportive therapy	0.5	
Empirically supported psychotherapy ⁴	1	
≥2 Empirically supported	2	
Intensified treatment		
Not used	0	
Day-treatment ⁵	1	
Inpatient treatment ⁶	2	
Total	(2-26)	

1 Maximum severity during current episode,
 2 Based on DSM-IV axis-IV,
 3 Minimum of 8 sessions ECT,
 4 Minimum of 12 sessions,
 5 ≥ 12 weeks; ≥ 3 days/week,
 6 ≥ 4 weeks

CHRONISCHE EN THERAPIERESISTENTE DEPRESSIE IN DE RICHTLIJN

Zoals gebruikelijk is in de literatuur gezocht naar nieuwe onderzoeken waarbij heel specifiek is gezocht naar onderzoek gericht op de chronische depressieve stoornis. Het was nogal teleurstellend om te ontdekken dat er bijna geen onderzoeken waren die zich specifiek richtten op deze moeilijke patiëntencategorie. Van de duizenden medicatie trials die er verricht zijn naar de effecten van antidepressiva konden we uiteindelijk twee *randomised clinical trials* (RCT) identificeren die chronisch depressieve patiënten opgenomen hadden in de studie. Het betrof eigenlijk één grote studie waarbij twee antidepressiva werden vergeleken en geen verschillen tussen de medicamenten werden gevonden (Keller et al., 1998; Thase et al., 2002). Let wel, er is dus geen onderzoek bij chronisch depressieve patiënten dat een antidepressivum vergelijkt met een placebo. Uit de bekende Amerikaanse STAR*D studie (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) blijkt dat antidepressiva minder effectief zijn bij chronisch depressieve patiënten vergeleken met de niet-chronische groep (Gilmer et al., 2008). Het bewijs voor de effectiviteit van antidepressiva bij chronische depressie is dus niet goed vastgesteld, maar deze middelen zijn in ieder geval minder effectief dan bij een niet-chronische depressie. Tegelijkertijd zijn er wel veel studies die effect van antidepressiva na een niet succesvolle behandeling met een ander antidepressivum hebben bestudeerd. Dan wordt duidelijk dat er over het algemeen wel enig effect is (zie Multidisciplinaire Richtlijn Depressie, 2010). Dus bij therapieresistentie voor een antidepressivum is het wel zinvol om een ander antidepressivum toe te passen. Er is uiteraard veel overlap tussen chronisch en therapieresistente depressie, daarom zou je kunnen concluderen dat antidepressiva ook bij de chronische en therapieresistente depressie waarschijnlijk wel werken.

Helaas is de stand van zaken bij psychotherapie en chronische depressie niet veel anders. Professor Pim Cuijpers en anderen (2010) hebben een systematische overzicht gemaakt over de behandeling van chronische depressie en daarbij ook dysthymie meegenomen. Voor het effect van psychotherapie versus controle condities werd over alle studies een heel bescheiden *effect size* gevonden van $d = 0.23$. Ook de resultaten van psychotherapie bij chronische depressie lijken daarmee minder goed te zijn dan bij de behandeling van de niet-chronische depressie. Heel algemeen zou je kunnen stellen dat de effecten van zowel medicatie als psychotherapie bij chronische depressie minder zijn dan bij de niet-chronische depressie.

De vraag is vervolgens of de combinatie van antidepressiva met psychotherapie wellicht tot betere resultaten leidt in vergelijking met alleen medicatie of alleen psychotherapie. Volgens de huidige inzichten is het antwoord hierop bevestigend (Pampallona et al., 2004; Hollon et al., 2005; de Maat et al., 2006; Cuijpers et al., 2010). In de richtlijn hebben we daarom geadviseerd dat de voorkeursbehandeling bij een chronische (en therapieresistente) depressie een combinatiebehandeling van psychotherapie en medicatie is, die voldoende lang aangeboden moet worden. Er zijn enige aanwijzingen dat van de verschillende vormen van psychotherapie, CBASP (*Cognitive Behavioral System of*

Psychotherapy) dan de voorkeur verdient (zie Multidisciplinaire Richtlijn Depressie, 2010). De biologische behandelstappen volgens de richtlijn moeten ook verder gevolgd worden inclusief de beoordeling voor ECT (elektronconvulsieve therapie) behandeling. Als herstel toch uitblijft, kan in overleg met de patiënt, intensivering van behandeling overwogen worden. Daarbij moet dan gedacht worden aan het toevoegen van activerende en non-verbale interventies. Als dat ook onvoldoende oplevert is het verstandig een *second opinion* aan te vragen en eventueel door te verwijzen voor behandeling in een gespecialiseerde setting. Bij een *second opinion* moet er natuurlijk aandacht zijn voor de diagnostiek, inclusief de comorbiditeit met onder andere persoonlijkheidspathologie. Maar ook de evaluatie van de therapie is erg belangrijk. Vaak blijkt bij deze *second opinions* dat om diverse redenen de behandelingen die in de richtlijn worden aanbevolen, niet of niet goed zijn uitgevoerd. Het advies kan dan luiden om die alsnog toe te passen. Als de behandeling dan nog onvoldoende resultaat oplevert komt een lastige vraag in beeld. Wanneer zou je moeten zeggen dat verdere behandeling geen zin heeft en overgegaan moet worden tot een handicapmodel en rehabilitatie? Dat is met onze huidige kennis van behandelalternatieven en de effecten daarvan niet goed te beantwoorden. Het advies is om deze vraag samen met de patiënt te onderzoeken.

WAT ZIJN NIEUWE PERSPECTIEVEN TEN AANZIEN VAN DE BEHANDELING EN BEGELEIDING VAN CHRONISCHE DEPRESSIEVE PATIËNTEN?

Bij het ontwikkelen van nieuwe perspectieven voor chronische depressie moeten we eerst meer weten over de oorzaken. Een recent overzicht bracht de risicofactoren bijeen die in verband worden gebracht met een chronisch beloop van depressie (Holzel et al., 2011). De meest consistent gevonden factoren zijn: een jongere leeftijd van het optreden van een depressie, een voorkomen van depressie in de familie, en een al bestaande langere duur van depressie. Ook comorbiditeit met angst- en persoonlijkheidsstoornissen, middelengebruik, en gebrek aan steun komen vaak naar voren als factoren die geassocieerd zijn met een chronisch beloop. Van veel andere factoren als geslacht, socio-economische status, opleidingsniveau, levensgebeurtenissen en aantal eerdere episoden is de relatie met een chronisch beloop nog onzeker. De belangrijke rol van ongunstige vroegkinderlijke factoren als mishandeling, misbruik en pedagogische en affectieve verwaarlozing in relatie tot het ontwikkelen en ook blijven voortbestaan van depressie op volwassen leeftijd, is intussen wel afdoende aangetoond (Nanni et al., 2012). Biologische factoren komen nauwelijks aan bod omdat daar in het algemeen weinig onderzoek naar gedaan is in relatie tot chroniciteit maar deze spelen naar verwachting een grote rol. Bekend is bijvoorbeeld dat het volume van de hippocampus bij patiënten die lijden aan chronische, recidiverende depressies, gereduceerd is (Videbech & Ravnkilde, 2004).

Er is wel toenemende aandacht voor de invloed van cognities bij het ontstaan maar ook blijven voortbestaan van depressie. Dit gaat niet alleen om de inhoud van het denken zoals de disfunctionele cognities, maar ook de cognitieve processen zelf. Er zijn

veranderingen vastgesteld in de zogenaamde executieve functies bij depressie die onder andere te maken hebben met een selectieve informatieverwerking. Deze kunnen optreden op het gebied van aandacht, geheugen en interpretatie. Wat betreft de aandacht wordt een zogenaamde cognitieve *bias* beschreven (Ellwart et al., 2003; Rinck & Becker, 2005; Mathews & MacLeod, 2005; Clark & Beck, 2010) wat betekent dat depressieve mensen negatieve informatie veel beter verwerken dan positieve. Ze hebben er meer aandacht voor, de aandacht blijft er langer op gericht en ze houden de negatieve informatie beter vast (Gotlib & Joormann, 2010; De Raedt & Koster, 2010). Bij de ontwikkeling van chroniciteit is de veronderstelling dat dergelijke cognitieve kwetsbaarheidfactoren een rol spelen.

De Belgische collega's De Raedt en Koster (2010) hebben in mijn ogen een interessant model ontwikkeld, dat cognitieve factoren tracht te verbinden met biologische. Dit model richt zich op de toenemende kwetsbaarheid voor depressie na eerdere depressieve episoden maar de parallel naar chroniciteit is eenvoudig te trekken. Cognitieve aandachtsprocessen staan centraal zoals cognitieve reactiviteit, de mate waarin mensen na stresserende gebeurtenissen reageren met depressieve verschijnselen. Het idee is dat de eerste negatieve emoties na een vervelende gebeurtenis snel raken aan negatieve overtuigingen die mensen kunnen hebben over zichzelf en de wereld. Dit cognitieve proces roept uiteraard meer negatieve emoties op. Belangrijk is de vraag waarom sommige mensen niet in staat zijn om deze negatieve cognities te stoppen en blijven doorpiekeren over een relatieve kleine gebeurtenis. Dit wordt rumineren genoemd. Ze hebben een probleem met de informatieverwerking: het lukt ze niet om de aandacht los te maken van de negatieve informatie. Dit wordt gezien als een teken van onvoldoende cognitieve controle.

Hoe kunnen we dit linken aan neurobiologie? *Neuro-imaging* studies laten hypoactivatie van de hersenen zien bij depressie en dat vooral in de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) (Diener et al., 2012). Dit vertaalt zich in een afgenomen executieve controle functie en die zou verantwoordelijk zijn voor de aandachtsproblemen. De hypothese is dat de verlaagde prefrontale activatie een gevolg is van een verhoogde activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as, die de stressreacties van het lichaam reguleert. Bij depressies wordt vaak een verhoogde reactiviteit van de HPA-as gevonden. Middels *serotonerge* invloeden leidt de verhoogde HPA-as reactiviteit tot verlaagde activiteit van een belangrijk deel van de hersenen. Tegelijkertijd leiden externe stressoren wel tot een toegenomen activiteit van de amygdala die onze emotionele reacties bepalen. Deze onbalans tussen de verhoogde emotionele activiteit van de amygdala en de afgenomen cognitieve controle via de frontale cortex lijkt de crux voor verhoogde gevoeligheid voor terugkerende en chronische depressieve reacties. De verslechterde cognitieve controle leidt er toe dat rumineren niet gestopt kan worden, wat weer leidt tot een negatief affect. Negatief affect kan weer als interne stressor gelden voor een verhoogde activiteit van de amygdala, waardoor de cirkel rond is (figuur 2). De vraag is of en hoe we deze processen kunnen beïnvloeden? Er zijn enkele spannende, nieuwe interventies beschikbaar.

de *approach-avoidance* taak waarin de proefpersoon leert positieve beelden/plaatjes met een joystick naar zich toe te halen en negatieve van zich af te duwen. CBM blijkt effect te hebben op zowel *biases* als op symptomen. Dit is voor angstklachten al overtuigend aangetoond (Hakamata, 2010). Er zijn nog maar enkele onderzoeken naar CBM bij depressie gedaan, maar die zijn veelbelovend (Hallion & Ruscio, 2011; Wells & Beevers, 2010).

CBM is een computertaak en dat biedt mogelijkheden deze via internet of smartphone aan te bieden, waardoor de interventie heel laagdrempelig toepasbaar wordt in het dagelijks leven. Daarnaast is CBM een relatief goedkope interventie omdat het weinig *face to face* tijd van een professional kost. CBM is veilig en kent geen bijwerkingen. CBM heeft al een toepassing in de Verenigde Staten bij angstbehandeling en is ook effectief gebleken bij de behandeling van verslavingsproblematiek (Wiers et al., 2011). CBM kan als mono-interventie bij lichte depressies toegepast worden en als extra interventie naast de bestaande behandelingen bij de meer ernstige en chronische depressies. Doel is dan om betere remissie te bereiken of op zijn minst in een sneller tempo, waarmee belangrijke gezondheidswinst te behalen is en kosten worden bespaard. Samen met Eni Becker en haar medewerkers van de programmagroep Experimentele Psychopathologie en Behandeling van de Radboud Universiteit, gaan we nu onderzoek starten naar de toepassingsmogelijkheden van CBM bij depressie.

TMS (TRANSCRANIËLE MAGNETISCHE STIMULATIE)

CBM probeert de cognitieve processen door training te beïnvloeden. Een andere aanpak is middels Transcraniële magnetische stimulatie (TMS). TMS is een vorm van neuromodulatie waardoor via een elektromagnetisch veld een elektrische stroom wordt opgewekt waarmee stimulatie wordt uitgeoefend op specifieke hersendelen. TMS kan in verschillende frequenties en op verschillende hersendelen worden toegepast. Gebruikelijk is een hoge frequentie, vandaar rTMS (repeterende), die leidt tot stimulatie van de linker DLPFC. Behandelsessies zijn meestal dagelijks (5 dagen per week) gedurende 2 tot 9 weken (Schutter, 2009; Rossini & Rossi, 2009). De werkzaamheid van rTMS is al aangetoond bij depressieve patiënten, die niet gereageerd hebben op een behandeling met een antidepressivum, waarbij een therapeutisch effect van gematigde grootte gevonden werd (Daskalakis, et al. 2008; Lam, et al. 2008). TMS heeft een effect op de neurotransmittersystemen die betrokken zijn bij de pathofysiologie van depressie; TMS veroorzaakt het vrijkomen van serotonine in de hippocampus en de amygdala, en van dopamine in het mesocorticolimbische systeem (Baecken & de Raedt, 2011). rTMS heeft geen bekende nadelige effecten op de gezondheid (Rossi et al., 2009). Ook stelt de toepassing van rTMS minder randvoorwaarden waardoor de interventie vergeleken met ECT veel minder ingrijpend en kostbaar is. Nadeel van TMS is echter dat het effect niet lang aanhoudt, als het als enige behandeling gegeven wordt (Janical et al., 2010). Er is nog weinig onderzoek beschikbaar dat aantoont of de combinatie van rTMS met farmacotherapie en

psychotherapie een goed alternatief kan zijn bij de behandeling van therapieresistente patiënten. Dit gaan we de komende jaren onderzoeken met de collega's van de afdeling psychiatrie van het UMC St Radboud onder leiding van professor Indira Tendolkar.

MINDFULNESS BASED COGNITIEVE THERAPIE (MBCT)

Van Mindfulness Based Cognitieve Therapie (MBCT) heeft u vast al wel gehoord. Mindfulness wordt gedefinieerd als het met aandacht en zonder oordeel aanwezig zijn in het hier en nu. Het werd in de jaren zeventig voor het eerst door Jon Kabat-Zinn toegepast om de *empowerment* van mensen met chronische lichamelijke ziekten te vergroten. Het programma werd door Zindal Segal, Mark Williams en John Teasdale (2002) aangepast voor toepassing bij mensen met terugkerende depressies. MBCT is een groepsbehandeling, waarin meditatieoefeningen worden aangevuld met psycho-educatie over depressie en cognitief-gedragstherapeutische elementen. MBCT bleek bij mensen met drie of meer depressies in de voorgeschiedenis de kans op een nieuwe depressie te halveren. Deze bevindingen zijn ondertussen in een aantal onderzoeken gerepliceerd (Piet & Hougaard, 2011; Kuyken et al., 2008; Segal et al., 2010). MBCT blijkt ook effectief te zijn bij mensen die op het moment van behandeling depressief zijn (Kenny & Williams, 2007; van Aalderen et al., 2011). En bij een kleine groep chronisch depressieve patiënten werd een 50 procent reductie van de klachten aangetoond met MBCT (Barnhofer, 2009). Vandaar dat we met professor Anne Speckens van de afdeling Psychiatrie van het UMC St Radboud met steun van het Fonds Psychische Gezondheid een studie zijn gestart met MBCT voor patiënten die al chronisch depressief zijn of dat dreigen te worden en niet goed gereageerd hebben op de gebruikelijke behandelstappen.

Combinaties van deze interventies naast de bekende behandelvormen als cognitieve gedragstherapie en psychofarmaca zouden mogelijk de neurocognitieve kwetsbaarheid bij (chronische) depressie kunnen herstellen. CBM werkt uiteraard op een afname van de negatieve aandachtsbias, ook MBCT heeft gunstige effecten op rumineren (Kenny & Williams, 2007; Barnhofer et al., 2009) terwijl rTMS door middel van activatie van de prefrontale cortex juist zorgt voor een toegenomen controle over de emotionele processen (Baeken & de Raedt, 2011).

REHABILITATIE EN ZELFMANAGEMENT

CBM, rTMs en MBCT zullen ongetwijfeld een belangrijke betekenis hebben voor depressie en chronische depressie. Maar dat deze nieuwe interventies het probleem van chroniciteit laten verdwijnen is niet waarschijnlijk. Daarom kom ik weer terug op rehabilitatie bij chronische klachten. Als hoofden van de zorgprogramma's Angststoornissen en Depressieve Stoornissen van Pro Persona hebben Cecile Exterkate en ik een nieuwe aanpak ontwikkeld voor mensen met chronische angst en depressie bij wie de bestaande behandelingen weinig verbetering meer opleveren (Exterkate & Spijker, 2010). Dit is

een module geworden waarin rehabilitatie door zelfmanagement een belangrijke rol speelt. Patiënten leren om beter met hun klachten om te gaan en ook om hun activiteitenniveau weer naar eigen behoeften uit te breiden. De focus ligt dus niet meer op klachtreductie maar op leren omgaan met de klachten. Deze module is nu opgenomen in de zorgprogramma's voor Angststoornissen en Depressieve stoornissen en het is de bedoeling dat na de module de specialistische zorg wordt afgesloten en patiënten vanuit de eerste lijn verder worden begeleid.

REHABILITATIE

De module heet niet voor niets rehabilitatie door zelfmanagement. Met rehabilitatie worden die activiteiten bedoeld die de nadelen en beperkingen die een chronisch psychiatrische ziekte met zich meebrengt, proberen op te heffen of te compenseren uitgaande van de doelen die de patiënt zelf wil verwezenlijken (Michon & van Weeghel, 2010). Rehabilitatieprogramma's richten zich zonder uitzondering op de doelgroep van patiënten met zogenoemde *severe mental illness*. Hiertoe worden patiënten gerekend met psychotische stoornissen (meestal schizofrenie, ernstige bipolaire stoornissen en eventueel ernstige persoonlijkheidsstoornissen). Of bij mensen met een chronische depressie dezelfde rehabilitatiemethodieken gebruikt kunnen worden is de vraag. Het lijkt erop dat andere zaken belangrijk zijn bij patiënten met langdurige depressie en angst (Kroon, persoonlijke mededeling). De grootste hulpvraag blijkt te liggen in verlichting van de klachten en omgaan met suïcidaliteit. Bij psychotische patiënten gaat het juist meer om hulp in diverse levensgebieden. We trekken hieruit de conclusie dat bij patiënten met chronische depressie en angst bij rehabilitatie voldoende aandacht moet blijven voor verlichting van de klachten (Spijker & van Weeghel, 2011). Zelfmanagement zou hier een grote rol in kunnen spelen.

ZELFMANAGEMENT

Zelfmanagement staat momenteel volop in de belangstelling in de zorg en daarbuiten. De term is afkomstig uit de somatische zorg en wordt gebruikt bij chronische aandoeningen zoals diabetes. Patiënten worden gestimuleerd om meer eigen regie te voeren over hun gezondheid en hun ziekte (zie www.cbo.nl/thema/Zelfmanagement/). Zelfmanagement is niet gelijk aan rehabilitatie, waarin de nadruk meer ligt op het compenseren van de gevolgen van de stoornis. Zelfmanagement is meer gericht op de chronische aandoening zelf. De verwachtingen over zelfmanagement zijn hoog. De patiënt wordt onafhankelijker, wordt beter gemotiveerd, krijgt meer inzicht in het ziekteproces en is therapietrouwer. En dat zou kunnen leiden tot een betere kwaliteit, effectiviteit en efficiency van de zorg. Maar een relativering is op zijn plaats. Uitgebreid onderzoek naar de effecten van zelfmanagement bij diabetes, astma en artritis levert nog geen eenduidig bewijs voor effectiviteit op (Lorig, 2003). Dat is onder meer te verklaren door verschillen in aard van de onderzochte aandoeningen, verschillende toepassingen van

zelfmanagementinterventies en verschillende methoden van onderzoek. Verondersteld wordt dat zelfmanagement ook bij psychische klachten een belangrijke rol kan spelen om meer grip te krijgen op de problemen (Lorig, 2003). Bij zelfmanagement voor psychische aandoeningen draait het om aspecten zoals kennis over de aandoening, de behandel mogelijkheden en het zorgaanbod, vermogen om in crisis handelend op te treden, omgaan met de beperkingen en het volgen van een gezonde leefstijl en dat alles in goed overleg met behandelaars en naast betrokkenen (www.zelfmanagement.com/tools/depressie; tabel 3). *Self-efficacy* (Bandura, 1977, 1997) is waarschijnlijk het centrale psychologische concept achter zelfmanagement. *Self-efficacy* is lastig te vertalen maar zelfvertrouwen, geloof in eigen kunnen, zelfredzaamheid, competent voelen komen in de buurt. Het is natuurlijk wel de vraag in hoeverre zelfmanagement bij psychische aandoeningen mogelijk is, omdat juist dan de *self-efficacy* zo ernstig verstoord is. Vanuit het Trimbos instituut doen we nu onderzoek naar de kosteneffectiviteit van de module rehabilitatie door zelfmanagement met financiële ondersteuning van het Innovatiefonds van de Zorgverzekeraars. De studie heet ZemCAD (Zelfmanagement bij Chronische Angst en Depressie). We hopen uit het onderzoek aanwijzingen te vinden hoe zelfmanagement bij chronisch psychiatrische problematiek bevorderd kan worden. Hier ligt een taak, niet alleen voor de GGZ maar voor de algehele gezondheidszorg. Ik hoop dat deze leerstoel daar een bijdrage aan kan leveren door modules voor zelfmanagement te ontwikkelen, liefst met ict ondersteuning, die laagdrempelig en breed inzetbaar zijn.

Het stimuleren van zelfmanagement vraagt uiteraard ook wat van de hulpverleners. Het begint met goede patiëntenvoorlichting en -educatie wat uiteindelijk moet leiden tot een samenspel tussen een kundige zorgverlener en een goed geïnformeerde,

Tabel 3 Zelfmanagement bij psychische aandoeningen:

- voldoende kennis van de aandoening bij patiënt en familie;
- tijdige signalering dat het psychisch niet goed zit;
- kennis en vaardigheden om met de aandoening om te gaan;
- het vermogen bij patiënten en familie om bij crisissituaties handelend op te treden;
- durf en zelfvertrouwen bij patiënt en familie om medicatie aan te passen als dat nodig is;
- voldoende kennis van het beschikbare zorg- en hulpaanbod bij patiënt en familie;
- voldoende motivatie om een gezonde, desnoods aangepaste leefstijl in acht te nemen;
- voldoende zelfvertrouwen bij patiënt en familie dat het leven met een psychische aandoening ertoe doet;
- voldoende invloed van de patiënt en familie om samen met de behandelaar te beslissen over de meest wenselijke therapie;
- voldoende financiële middelen, huisvesting en sociaal netwerk om zelfmanagement te kunnen uitvoeren.

actieve patiënt. Zelfmanagement gaat namelijk altijd uit van een gelijkwaardige samenwerking tussen patiënt en hulpverlener(s). Zelfmanagement zou daarmee ook kunnen bijdragen aan het verminderen van afhankelijkheid van de zorg, een fenomeen dat juist bij chronische depressie op de loer ligt en waarbij de professional snel in een paternalistische rol kan schieten en de patiënt steeds onmachtiger en onmondiger wordt (Koekkoek et al., 2008). Met professor Giel Hutschemaekers van de Radboud Universiteit en Pro Persona, gaan we het onderwerp van zorgafhankelijkheid bij depressie nader bestuderen.

ORGANISATIE VAN DE ZORG

Is de organisatie van de zorg in Nederland voldoende ingericht om de chronisch depressieve patiënten te begeleiden met rehabilitatie en zelfmanagement? In het buitenland bestaan zorgmodellen onder de naam *collaborative care*, *diseasemanagement of casemanagement* (Keitner et al., 2006). Deze modellen gaan er vanuit dat bij een chronische aandoening langdurige behandeling en ondersteuning noodzakelijk is. Voor alle modellen geldt dat de zorg centraal wordt gecoördineerd, bijvoorbeeld door een verpleegkundige in de eerste lijn met mogelijkheden voor consultatie van de tweede lijn, en veelal worden *stepped-care* principes toegepast. Monitoren van het klachtenbeloop staat centraal, evenals inzet van *evidence-based* behandelingen en ruime aandacht voor zelfmanagement en rehabilitatie of re-integratie. Ook voor depressie zijn deze modellen ontwikkeld en onderzocht (Gilbody et al., 2006; Badamgarav et al., 2003; Neumeier-Gromen et al., 2004; Genischen et al., 2006). Overwegend worden er positieve effecten van deze organisatievormen vastgesteld. De patiënten die op deze wijze behandeld worden hebben minder depressieve klachten en zijn ook meer tevreden over de zorg. Maar de kosten voor de zorg gaan in eerste instantie wel omhoog. Factoren die bijdragen aan het effect lijken zaken als een verbetering van de therapietrouw bij het nemen van de medicatie. Ook worden in een dergelijke aanpak de richtlijnen beter nageleefd. Belangrijk lijkt wel dat de coördinatoren van de zorg afkomstig zijn uit de GGZ en ook gesuperviseerd worden. De eerste studies in Nederland naar *collaborative care* voor depressie blijken ook effectief (van der Feltz-Cornelis, 2012), maar het is goed om te realiseren dat in alle studies de doelgroep van chronisch depressieve patiënten eigenlijk niet goed is vertegenwoordigd. We weten dus nog niet of de modellen voor deze doelgroep werkzaam zijn.

In de ZemCADstudie blijkt een terugverwijzing van chronische patiënten naar de eerste lijn waarbij de tweede lijn wel *stand-by* blijft, eigenlijk niet goed mogelijk. Men kent deze vorm nauwelijks en de huidige DBC (Diagnose Behandel Combinatie) financiering laat geen ruimte voor een begeleiding vanuit de eerste lijn waarbij soms overleg en consultatie nodig is van de tweede lijn. Het ligt wel voor de hand dat een gecombineerd zorgmodel waarin de eerste en tweede lijn samenwerken bij patiënten met chronische depressie, een aanvulling is op het zorgaanbod. De patiënt wordt dan begeleid door een *caremanager*, dat zou in de Nederlandse praktijk een POH-GGZ (praktijkondersteuner

GGZ) of een sociaalpsychiatrisch verpleegkundige(spv-er) kunnen zijn. De huisarts is primair verantwoordelijk voor het zorgplan en de tweede lijn is op consultatiebasis beschikbaar. Maar dan moet de financiering voor deze vorm van zorg wel geregeld worden. Hopelijk gaat de basis GGZ hier een oplossing voor brengen.

ZORGSTANDAARD DEPRESSIE

Chronische depressie vraagt dus om zorg van velen. Wat ik nu voorstel over rehabilitatie, zelfmanagement en de organisatie van de zorg is al beschreven, namelijk in de zorgstandaard Depressie. De afgelopen jaren hebben betrokken veldpartijen deze zorgstandaard ontwikkeld. Een zorgstandaard beschrijft de beste zorg voor een omschreven doelgroep waarbij regionale zorgaanbieders, op basis van de deze standaard, die beste zorg gaan leveren. Eerder zijn al zorgstandaarden ontwikkeld voor diverse somatische aandoeningen zoals diabetes. De zorgstandaard Depressie volgt de opvatting dat depressie een variabel beloop heeft. Voor eenmalige, kortdurende depressies kan de zorg heel goed rond de huidige behandelingsperiode opgebouwd worden. Echter voor de groep van recidiverende, chronische depressies kan de zorg beter in een zorgmodel worden geregeld, waarbij periodes met intensieve zorg afgewisseld kunnen worden met laagdrempelige begeleiding. Die begeleiding blijft noodzakelijk om de kwaliteit van leven zo goed mogelijk te borgen, voor monitoren van het klachten beloop en in geval van verslechtering of bijkomende problematiek, om snel en adequaat te interveniëren. Vooral het behoud van sociaal en maatschappelijke functioneren is belangrijk. Het accent in de begeleiding verschuift van de behandeling van de ziekte naar bevorderen van de gezonde aspecten waaronder ook bevorderen van een gezonde levensstijl. Participatie van familie of naastbetrokkenen zijn van belang voor het welslagen van deze vorm van begeleiding. De organisatie van de zorg rondom chronisch depressieve patiënten moet in overleg met de patiënt geregeld worden en samenwerking tussen de eerste en tweede lijn is wenselijk.

Helaas is deze zorgstandaard nog niet door alle betrokken partijen geautoriseerd en ligt nu de verantwoordelijkheid voor verdere uitvoering bij de Depressie Vereniging. Ik bied graag mijn hulp en steun aan, wellicht samen met NedKAD (Nederlands Kenniscentrum voor Angst en Depressie) om weer een nieuwe impuls te geven aan het implementeren van deze zorgstandaard Depressie die voor chronisch depressieve patiënten een grotere verbetering in de organisatie van de zorg zal opleveren.

DE ACADEMISCHE WERKPLAATS DEPRESSIE

We willen bovenstaande plannen en activiteiten bundelen in de academische werkplaats Depressie. Een academische werkplaats is een duurzaam samenwerkingsverband met als doel te komen tot wetenschappelijke kennisontwikkeling en tot innovatie van het zorgaanbod. Een academische werkplaats wil kennis uitwisselen tussen praktijk, onderzoek, beleid en opleiding. De academische werkplaats Depressie wil dat doen in een samenwer-

king tussen Pro Persona, de Radboud Universiteit en het Trimbos instituut en daarin de opleidingen van Pro Persona en de universiteit nadrukkelijk betrekken. Centraal staat een betere diagnostiek, behandeling en begeleiding voor chronische depressie. We gaan innovatieve behandelingen als CBM, rTMS en MBCT uitvoeren rondom een klinische unit in Nijmegen voor patiënten met chronisch en therapieresistente depressie. De eigen inbreng van patiënten door middel van zelfmanagement en de aanpassing in de organisatie van de zorg, zullen we samen met het Trimbos instituut verder gaan ontwikkelen en onderzoeken.

NIEUW PERSPECTIEF VOOR CHRONISCH DEPRESSIEF

Dames en heren: de vraag is of er een nieuw perspectief is voor chronisch depressief? Wat zou een dergelijke werkplaats kunnen betekenen voor de eerder genoemde mevrouw Elderveld als ze nu werd aangemeld voor diagnostiek en behandeling van haar depressieve klachten? Uiteraard worden haar klachten goed geïnventariseerd met een gestructureerd interview en vragenlijsten. Meer dan voorheen wordt nauwkeurig het beloop van haar ziektegeschiedenis in kaart gebracht inclusief de gevolgde behandelingen en hun resultaat, met de DM-TRD. We gaan aandacht besteden aan de cognitieve functies en ook functioneel hersenonderzoek verrichten. Haar depressie zouden we vervolgens stageren als chronisch en mogelijk zouden we prognostische kenmerken vinden die de behandeling gaan sturen. De behandeling zelf zal bestaan uit uitgebreide voorlichting over chronische depressie voor haar en haar naasten. De passende biologische behandelstap volgens de richtlijn wordt ingezet. De begeleiding gaat volgens cognitief gedragstherapeutische principes plaatsvinden. Activering en fysieke training zijn daar een onderdeel van maar ook CBM, rTMS en MBCT zullen voorgesteld worden waarbij ze dan gaat deelnemen aan één van de onderzoeken rondom deze interventies. Zelfmanagementactiviteiten worden al geïntroduceerd maar worden ook met de verwijzer doorgenomen voor de periode na de intensieve behandeling. Ook zal bekeken worden welke vormen van zorg en begeleiding in de toekomst wenselijk zijn.

Wordt met deze nieuwe aanpak een nieuw perspectief geboden voor patiënten met chronische depressie? Het antwoord is ambivalent: nee, in die zin dat chroniciteit van depressie niet snel zal verdwijnen omdat chroniciteit blijikbaar in de aard van de aandoening ligt voor een deel van de patiënten. Ja, want er komen weer enkele nieuwe interventies beschikbaar die in potentie veel kunnen betekenen in het verlichten van de klachten. En ja, zelfmanagement kan een serieuze verbetering in de zorg betekenen met ook een andere, meer gelijkwaardige relatie tussen de chronische patiënt en de professional. En ja, de organisatie van de zorg kan er toe bijdragen dat rehabilitatie en herstel vanuit een begeleiding in de eerste lijn, meer gericht op gezondheid dan op ziekte, kansen krijgt. Ik heb het voornemen vanuit deze leerstoel bij te dragen aan deze veranderingen in het perspectief voor chronisch depressief.

DANKWOORD

Aan het einde van mijn rede gekomen, wil ik graag enige woorden van dank uitspreken. Allereerst wil ik de Radboud Universiteit Nijmegen bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen: het college van bestuur en Hetty Dekkers, de decaan van de faculteit. Eni Becker, hoofd van de programmagroep Experimentele Psychopathologie en Behandeling en haar staf wil ik danken voor de zeer hartelijke ontvangst. We zijn begonnen met een flitsontmoeting in Boston en ik hoop die vliegende start nog een lang en vruchtbaar vervolg te geven in Nijmegen, Eni.

De raad van bestuur van Pro Persona, Cecile Exterkate en Ron Akkerman, ben ik veel dank verschuldigd voor het mogelijk maken van deze leerstoel, en in het bijzonder wil ik Christoph Hrachovec, de vorige bestuurder, noemen die altijd vol vertrouwen op een goed resultaat bleef. Ik kijk ernaar uit, met de academische werkplaats, de kloof tussen praktijk en wetenschap te gaan overbruggen.

Ook de raad van bestuur van het Trimbos instituut, Patricia Gerards en Jan Walburg, wil ik danken voor hun ondersteuning aan de leerstoel. En de medewerkers van het Trimbos voor de stimulerende discussies en samenwerking, met name wil ik Gerdien Franx, Ron de Graaf, Hans Kroon, Sonja van 't Hof en de hoogleraren Jaap van Weeghel en Filip Smit hier noemen.

Ik heb vele collega's bij Pro Persona, die me door de jaren heen geholpen hebben om de combinatie van patiëntenzorg, onderzoek en opleiding mogelijk te maken. Daarbij denk ik aan de directeuren, managers, de hoofden van de zorgprogramma's, in het bijzonder mijn naaste collega in de programmaraad Stemmingstoornissen, Marc Lochmann van Bennekom, de collega's van de verschillende behandelteams waarin ik gewerkt heb in Tiel, Arnhem, Ede en Nijmegen, de verschillende secretaresses, natuurlijk in het bijzonder Lioba Kloer, de ondersteunende diensten en de cliëntvertegenwoordigers. Met de verschillende opleiders van Pro Persona heb ik met veel plezier samengewerkt en wil dat graag voortzetten; ik noem hier Bauke Koekkoek, Piet van der Zand, Ad Kaasenbrood, Klaas de Mooij en Mario Braakman. Ook de aio's psychiatrie wil ik danken voor de inspiratie die zij brachten. Mijn opleidingstaken binnen Pro Persona zijn sterk verminderd. Dat is de prijs voor mijn academische loopbaan. Gelukkig zijn er weer promovendi voor in de plaats gekomen die ik op verschillende manieren mag begeleiden in de spannende reis om patiëntenzorg en onderzoek samen te brengen. Ik leg graag samen met Florian Hardeveld, Sanne Hendriks, Frank Don, Mark Snitselaar, Marloes Huibers, Maringa de Weerd, Carolien Benraad, Amras van Osdorp en hopelijk nog vele anderen, de weg van de *science practioner* af.

In mijn rede heb ik al verschillende mensen genoemd met wie ik nu collegiaal en plezierig samenwerk, ik hoop dat we dit in de toekomst gaan voortzetten. Met het bestuur van NedKAD en de redactie van het Tijdschrift voor Psychiatrie hoop ik nog een lange samenwerking tegemoet te zien. De kennismaking met de leden van NijCare, de hoogleraren Agnes van Minnen, Karin Roelofs en Ger Keijsers, onder leiding van

collega Gert-Jan Hendriks, verbonden aan onderzoek rondom angststoornissen, is nog maar heel recent maar biedt uitstekende kansen om de grote overlap tussen angst en depressie te bestuderen.

Aan professor Willem Nolen, mijn promotor en sinds gisteren afgezwaaid als hoogleraar, mijn dank voor de introductie in de wetenschap en voor zijn gedreven en kritische benadering van het vak. Aan Rob Bijl, mijn copromotor, veel dank voor een prettige coaching die naadloos overging in wederzijdse betrokkenheid in elkaars persoonlijk reilen en zeilen.

Het was professor Frank Kortman, toen nog directeur van Wolfheze die me destijds in contact bracht met Giel Hutschemaekers. Dat was een gelukkige greep. Met jou Giel, voel ik me al sinds mijn begintijd als psychiater nauw verbonden. Je weet me altijd te verrassen.

Laat ik niet de patiënten vergeten die vanwege een depressie bij mij in zorg kwamen. Ik heb door de jaren veel geleerd van de wijze waarop ze hun klachten ondergingen en mee omgingen. Veel van die kennis is in deze oratie verwerkt.

Tenslotte mijn vrienden. Ik prijs me gelukkig met hechte vriendschappen die al vele jaren bestaan, sommige in vaste verbanden, zoals mijn jucogroep die al sinds de coassistentenschappen geneeskunde samen is, mijn intervisiegroep die ook al weer twintig jaar bestaat, de leesclub en vele andere trouwe vriendschappen die in het drukke professionele leven een baken van rust en ontspanning vormen. Anneloes, Anke en Jan zijn er altijd als er weer iets gevierd moet worden.

Dan de families. Eerst mijn schoonfamilie die zonder enig voorbehoud me indertijd als schoonzoon heeft opgenomen in haar kring; mijn dank is groot.

Ik wil mijn zussen, zwagers, broer, schoonzus, neefje en nichtjes en hun partners danken voor de inbedding in het groter geheel dat familie zo waardevol maakt.

Mijn ouders zijn hier vandaag helaas niet bij vanwege hun broze gezondheid maar zij hebben letterlijk voor de basis gezorgd. Mijn vader met zijn nuchterheid en wilskracht, mijn moeder met haar bescheiden aanwezigheid.

Met haar woorden wil ik graag afsluiten. Zij sprak ze uit tegen mijn vader, toen ze nog taal tot haar beschikking. Ik wil ze nu richten tot Robert, na zoveel prachtige jaren:

“ 't mooist is, dat wej nog altied saam bent”.

LITERATUUR

- Aalderen van, J.R., Donders, A.R.T., Giommi, F., Spinhoven, P., Barendregt, H.P., Speckens, A.E.M. (2011). The efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in recurrent depressed patients with and without a current depressive episode: a randomised controlled trial. *Psychological Medicine*, 42(5):989-1001.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders* (fourth ed, revised) (DSM-IV-R). Washington, DC: APA.
- Badamgarav, E., Weingarten, S.R., Henning, J.M., Knight, K., Hasselblad, V., Gano, A., Ofman, J.J. (2003). Effectiveness of disease management programs in depression: a systematic review *American Journal of Psychiatry*, 160, 2080-2090.
- Baeken, C., De Raedt, R. (2011) Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neurocircuitry in unipolar depression. *Dialogues Clinical Neurosciences*, 13, 140-146
- Bandura, A. (1977). Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychology review* 84, 191-215.
- Bandura, A. (1997). *Self-efficacy: the exercise of control*. New York WH Freeman.
- Barnhofer, T., Crane, C., Hargus, E., Amarasinghe, M., Winder, R., Williams, J.M.G. (2009) Mindfulness-based cognitive therapy as a treatment for chronic depression: a preliminary study. *Behaviour Research and Therapy*, 366-373.
- Beekman, A.T.F., Geerlings, S.W. Deeg, D.J.H. (2002). The natural history of late-life depression. A 6-year prospective study in the community. *Archives of General Psychiatry*, 59,605-611.
- Beekman, A.T.F., van Os, J., van Marle, H.J.C. J., van Harten, P.N. (2012). Stagering en profileren van psychiatrische stoornissen. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 54(11):915-920.
- Bijl, R.V., Zessen van G., Ravelli, A. (1998). Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (Nemesis). *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 33, 587-595.
- Blanco, C., Okuda, M., Markowitz, J.C., Liu, S., Grant, F., Hasin, D.S. (2010). The epidemiology of chronic major depressive disorder and dysthymic disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 1645-1656.
- Cohen, P. Cohen, J. (1984). The clinician's illusion. *Archives of General Psychiatry*, 41, 1178-1182.
- Clark, D.A., Beck, A.T. (2010). Cognitive therapy and therapy of anxiety and depression: convergence with neurobiological findings. *Trends in cognitive sciences*, 14, 418-424.
- Cuijpers, P., van Straten, A., Schuurmans, J., et al. (2010). Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 30, 51-62.
- Daskalakis, Z.J., Levinson, A.J., Fitzgerald, P.B. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Canadian Journal of Psychiatry*, 53, 555-66.
- Diener, C., Kuehner, Ch., Brusnial, W., Ubl, B., Wesa, M., Flor, H. (2012). A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression. *Neuroimage*, 61, 677-685.
- Ellwart, T., Rinck, M., & Becker, E.S. (2003). Selective memory and memory deficits in depressed inpatients. *Anxiety and Depression*, 17, 197-206.
- Exterkate, C.C. & Spijker, J. (2010). *Rehabilitatie bij angst en depressie. Een cursus voor cliënten met chronische en therapieresistente angst en depressie*. Pro Persona, Arnhem.

- Feltz-Cornelis, van der C.M., Vlasveld, M.C., Adèr, H.J. et al (2012) Collaborative Care in Nederland. *Eindrapport van het Depressie Initiatief*. Trimbos instituut.
- Gensichen, J., Beyer, M., Muth, C., Gerlach, M., VonKorff, M., Ormel, J. (2006) Case management to improve depression in primary health care: a systematic review. *Psychological Medicine*, 36, 7-14.
- GGZ Nederland (2008). *Naar herstel en gelijkwaardig burgerschap voor mensen met ernstige psychische aandoeningen*. Utrecht: GGZ Nederland.
- Gilbody, S., Bower, P., Fletcher, J., Richards, D., Sutton, A.J. (2006) Collaborative care for depression A cumulative meta-analysis and review of longer-term outcomes. *Archives of Internal Medicine*, 166, 2314-2321.
- Gilmer, W.S., Gollan, J.K., Wisniewski, S.R., et al. (2008) Does the duration of the index episode affect the treatment outcome of major depressive disorder. A STAR*D report. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1246-56.
- Gotlib, I.H., Joormann, J. (2010). Cognition and depression: current status and future directions. *Review of Clinical Psychology*, 6, 285-312.
- Graaf, de, R., Ten Have, M., Van Dorsselaer, S. (2010). *NEMESIS-2: De psychische gezondheid van de Nederlandse bevolking. Opzet en eerste resultaten*. Utrecht: Trimbos instituut.
- Hakamata, Y., Lissek, S., Bar-Haim, Y., et al. (2010). Attention bias modification treatment: a meta-analysis toward the establishment of novel treatment for anxiety. *Biological Psychiatry*, 68, 982-90.
- Hallion, L.S., Ruscio, A.M. (2011). A meta-analysis of the effect of cognitive bias modification on anxiety and depression. *Psychological Bulletin*, 137, 940-58.
- Hollon, S. D., DeRubeis, R. J., Shelton, R. C. et al. (2005) "Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression", *Archives Of General Psychiatry*, 62, 4, 417-422.
- Holzel, L., Harter, M., Resse, C., Kriston, L. (2011). Risk factors for chronic depression: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 129, 1-13.
- Janicak, P.G., Nahas, Z., Lisanby, S.H., et al. (2010). Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimulation*, 3(4), 187-99.
- Judd, L.L. (1997). The clinical course of unipolar major depressive disorders. Commentary. *Archives of General Psychiatry*, 54, 989-991.
- Judd, L.L., H.S. Akiskal, J.D. Maser et al. (1998). A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Archives of General psychiatry*, 55, 694-700.
- Keitner, G.I., Ryan, C.E., Solomon, D.A.. (2006). Realistic expectations and a disease management model for depressed patients with persistent symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 1412-1421.
- Keller, M.B., P.W. Lavori, T.I. Mueller et al. (1992). Time to recovery, chronicity and levels of psychopathology in major depression. *Archives of General Psychiatry*, 49, 809-816.
- Keller, M.B., P.W. Lavori, J. Rice, et al. (1986). The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depressive disorder: a prospective follow-up. *American Journal of Psychiatry* 143, 1, 24-28.
- Keller, M.B., Gelenberg, A.J., Hirschfeld, R.M. et al. (1998) The treatment of chronic depression, part 2: a double blind, randomized trial of sertraline and imipramine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 598-607.
- Kenny, M.A., Williams, J.M.G. (2007) Treatment-resistant depressed patients show a good response to mindfulness-based cognitive therapy. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 617-625.

- Klein, D.N. (2008). Classification of depressive disorders in DSM-V: proposal for a two-dimension system. *Journal of Abnormal Psychology*, 117, 552-560.
- Koekkoek, B.G., van Meijle, B., Schene, A. (2008). Clinical problems in the long-term care of patients with chronic depression. *Journal of Advanced Nursing*, 62, 689-697.
- Kuyken, W., Byford, S., Taylor, R.S., Watkins, E., et al. (2008) Mindfulness-based cognitive therapy to prevent relapse in recurrent depression. *Journal of Consulting and clinical psychology*, 76, 966-978.
- Lam, R.W., Chan, P., Wilkins-Ho, M., Yatham, L.N. (2008) Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 53, 621-31.
- Lorig, K. (2003). Self-management education: more than a nice extra. *Medical Care*, 41, 699-701.
- Maat, de S.M., Dekker, J., Schoevers, R.A., de Jonghe, F. (2006). Relative efficacy of psychotherapy and combined therapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *European Psychiatry*, 22, 1-8.
- Mathews, A., MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 167-95.
- McCullough, J.P., Klein, D.N., Borian, F.E., Howland, R.H., Riso, L.P., Keller, M.B., Banks, P.L. (2003) Group comparison of DSM-IV subtypes of chronic depression. Validity of the distinctions. *Journal of Abnormal Psychology*, 112, 614-622.
- MacLeod, C., Rutherford, E., Campbell, L., Ebsworthy, G., Holker, L. (2002). Selective attention and emotional vulnerability: assessing the causal basis of their association through the experimental manipulation of attentional bias. *Journal Abnormal Psychology*, 111(1), 107-23.
- Michon, H. & J. van Weeghel (2010). Rehabilitatieonderzoek in Nederland; overzicht van onderzoek en synthese van recente bevindingen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 52, 683-694.
- Multidisciplinaire Richtlijn Depressie, tweede herziening (2010). *Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van volwassen cliënten met een depressie*. Trimbos instituut Utrecht.
- Nanni, V., Uher, R., Danes, A. (2012) Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 169, 141-151.
- Neumeier-Gromen, A., Lampert, T., Stark, K., Kallischnigg, G. (2004). Disease Management programs for depression. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medical Care*, 42, 1211-1221.
- Pampallona, S., Bollini, P., Tibaldi, G., Kuepelnick, B., Munizza, C. (2004). Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression. *Archives of General Psychiatry*, 61, 714-719.
- Peeters, F.P., Ruhé, H.G., Beekman, A.T., Spijker, J., Schoevers, R., Zitman, F., Schene, A. (2012). Stagering en profilering van unipolaire depressie. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 54(11):957-63.
- Piet, J., Hougaard, E. (2011) The effect of mindfulness-based cognitive therapy for prevention of relapse in recurrent major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 31, 1034-1040.
- Raedt de, R., Koster, E.H.W. (2010). Understanding vulnerability for depression from a cognitive neuroscience perspective: a reappraisal of attentional factors and a new conceptual framework. *Cognitive, affective & behavioral neurosciences*. 10, 50-70.
- Rhebergen D., Beekman, A.T.F, Graaf de R., Nolen W.A., Spijker, J., Hoogendijk, W.J., Penninx, B.W.H.J. (2009) The three-year naturalistic course of major depressive disorder, dysthymic disorder and double depression. *Journal of Affective Disorder*, 123, 450-459.

- Rhebergen D., Beekman, A.T.F, Graaf de R., Nolen W.A., Spijker, J., Hoogendijk, W.J., Penninx, B.W.H.J. (2010) Trajectories of social and physical functioning in major depression, dysthymic disorder and double depression. a 3-year follow-up. *Journal of Affective Disorder*, 124, 148-156.
- Rhebergen D., Batelaan N, Graaf de R., Nolen W.A., Spijker, J., Beekman, A.T.F, Penninx, B.W.H.J. (2011). The 7-years course of depression and anxiety in the general population. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 123, 297-306.
- Rinck, M., & Becker, E.S. (2005). A comparison of attentional biases and memory biases in women with social phobia and major depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 114, 62-74.
- Romijn, G.A., Ruiter, M., Smit, F. (2008). *Meer effect met depressiepreventie? Strategieën voor publieksvoorlichting, vroegherkenning en terugvalpreventie*. Utrecht: Trimbos instituut.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M., Pascual-Leone, A. (2009). Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008-39.
- Rossini, P.M., Rossi, S. (2007) Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology*, 68(7), 484-8.
- Ruhé, H.G., van Rooijen, G., Spijker, J., Peeters, F.P.M.L., Schene, A.H. (2012). Staging methods for Treatment resistant depression. A systematic review. *Journal of Affective Disorder* 137, 33-45.
- Schutter, D.J. (2009) Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 39(1), 65-75.
- Segal, S.V., William, J.M.G., Teasdale, J.D. (2002) *Mindfulness-based cognitive therapy for depression: a new approach to preventing relapse*. New York: Guilford Press.
- Segal, Z.V., Bieling, P., Young, T., MacQueen, G., Cooke, R., Martin, L., Bloch, R., Levitan, R.D. (2010) Antidepressant monotherapy vs sequential pharmacotherapy and mindfulness-based cognitive therapy, or placebo, for relapse prophylaxis in recurrent depression. *Archives of General Psychiatry*, 67, 1256-1264.
- Spijker, J., R.V. Bijl, R. de Graaf, Beekman A.T.F., Ormel, H., Nolen, W.A. (2002). Duration of major depressive episodes in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (Nemesis). *British Journal of Psychiatry*, 183, 208-213.
- Spijker, J., Beekman, A.T.F. (2004) Selectie bias en beloop van depressie. *Maandblad Geestelijke volksgezondheid* 59, 806-813.
- Spijker, J., de Graaf, R., ten Have, M., Nolen, W.A., Speckens, A. (2010) Predictors of suicidality in depressive spectrum disorders in the general population. Results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Social Psychiatry and Social Epidemiology*, 45, 315-321.
- Spijker, J. Van Weeghel, J. (2011) Rehabilitatie bij chronische depressie. In: *Psychiatrische rehabilitatie Jaarboek 2010-2011* redactie S. van Rooijen & J. van Weeghel, SWP Amsterdam.
- Thase, M.E., Rush, J., Howland, R.H., et al (2002). Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Archives of General Psychiatry* 59, 233-239.
- Videbech, P., Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI Studies. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1957-1966.

- Wells, T.T., Beevers, C.G. (2010). Biased attention and dysphoria: Manipulating selective attention reduces subsequent depressive symptoms. *Cognition and Emotion*, 24, 719-728.
- Wiers, R.W., Eberl, C., Rinck, M., Becker, E.S., & Lindenmeyer, J. (2011). Retraining Automatic Action Tendencies Changes Alcoholic Patients' Approach Bias for Alcohol and Improves Treatment Outcome. *Psychological Science*, 22(4):490-7.

