

Radboud Universiteit Nijmegen

## Algoritmes bij depressie

NNNSA symposium 16 maart 2018  
Groningen

Jan Spijker, psychiater,  
hoofd programma depressieve  
stoornissen  
Pro Persona, Nijmegen &  
hoogleraar Chronische Depressie  
Radboud Universiteit Nijmegen

Pro Persona  
geestelijke gezondheidszorg

### Disclosure belangen J. Spijker

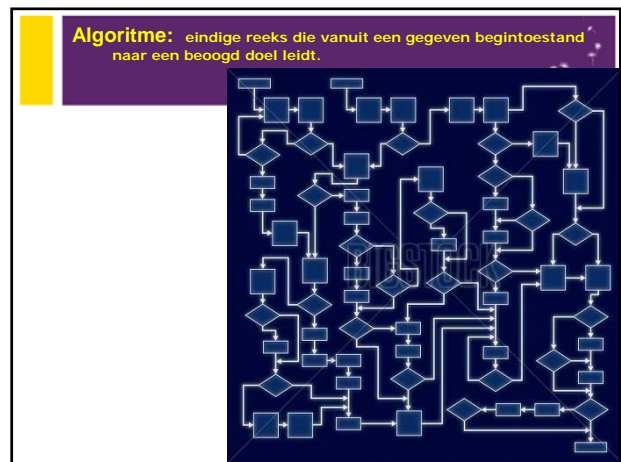
(potentiële) belangenverstremeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sponsoring of onderzoeksgeld</li> <li>Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li> <li>Aandeelhouder</li> <li>Andere relatie, namelijk ...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nee</li> <li>nee</li> <li>nee</li> <li>nee</li> </ul>

Pro Persona  
geestelijke gezondheidszorg

### Depressie in praktijk

- Heterogene conditie
- Grote verschillen tussen patienten
- Diagnose geeft nog geen richting aan de behandeling
- Remissiepercentages zijn laag

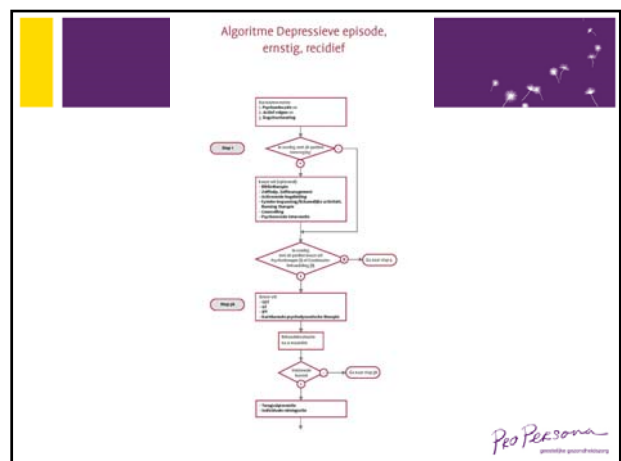
Pro Persona  
geestelijke gezondheidszorg

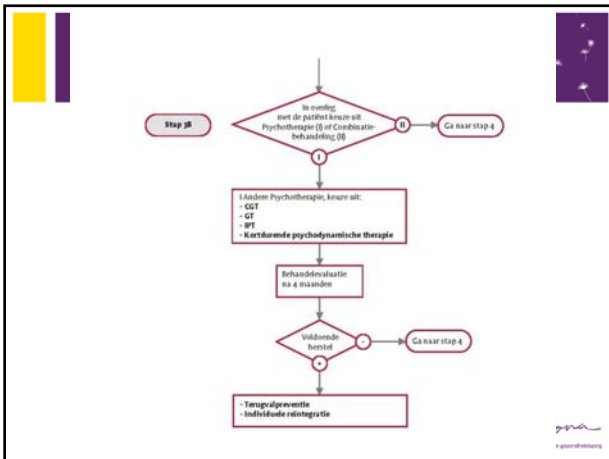


### Algoritmes ZS Depressie

1° episode- niet-ernstig < 3 mnd  
1° episode- niet-ernstig > 3 mnd of recidief  
1° episode- ernstig  
recidief-ernstig  
persisterende depressie

Pro Persona  
geestelijke gezondheidszorg





## Biologisch algoritme ZS

**Stap 1: ieder AD (SSRI/TCA/SNRI/mirtazapine/bupropion)**  
(opgenomen patiënten: TCA/SNRI)

**Stap 2: switch naar andere AD**  
(opgenomen patiënten: TCA/SNRI of stap 3)  
(atypische depressie: MAOI)

**stap 3: augmenteer met Li, mirtazapine, mianserin, atypische AP**

**stap 4: MAOI**

**stap 5: ECT**

Alle stappen: ga naar andere stap: 4 wk non-respons, 6 (- to 10) wk partiele respons na herstel: continueer 6 mnd (eerste episode), eenjaar of langer (recidief)  
combi li + AD: min 4 mnd continueren

## Effectiviteit algoritmes

(Bauer, Harvard Rev Psych, 2002; Adli et al; Biol Psychiatry, 2006)

Algoritme vs. Treatment as usual

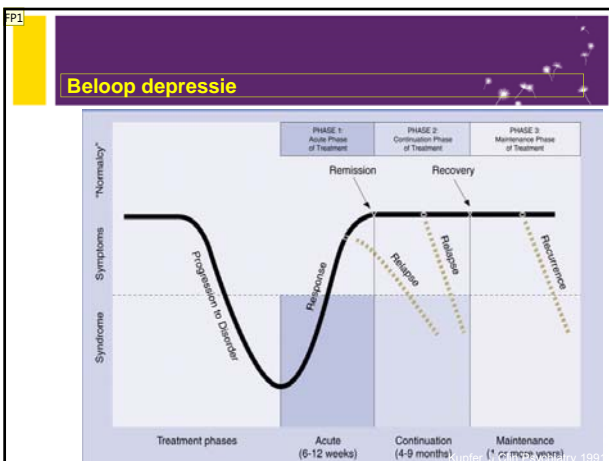
Voordeel van algoritme gebaseerde benadering

- **betere uitkomsten voor patienten**
- **die sneller bereikt worden**
- **minder uitval onder patienten**

Maar wat werkt?

- Specifieke sequentie van interventies?
- Of systematisch monitoren en bijstellen (measurement based care)

## Texas medication algorithm project (Trivedi et al 2004)



## Stagering & profilering - multidisciplinair richtlijn depressie -

Beloop

- eerste episode
- recidief

Ernst depressieve episode

- licht
- (matig) ernstig

Duur

- korter dan 3 maanden
- langer dan 3 maanden
- persisterend

**Slide 11**

---

**FP1** F Peeters; 19-11-2012

**Stagering: verbeterd model voor MDD**

Psychotherapy and Psychosomatics  
Special Article  
Published online: June 16, 2016  
DOI: 10.1111/psp.12182

**Early Identification and Intervention in Depressive Disorders: Towards a Clinical Staging Model**

S.E. Hetrick\* A.G. Parker\* I.B. Hickie\* R. Purcell\* A.R. Young\* P.D. McGorry\*

0 Latent  
1 Prodromal  
2 1<sup>st</sup> episode  
3 Recurrence  
4 Chronic

1 risk No Syx  
a Mild Syx ↓ GAF  
b ↑↑↑ risk Subfresh. Syx GAF <70  
First MDE ↑↑↑↑ Syx GAF 30-50  
a Incomplete remission after 1<sup>st</sup> MDE  
b Relapse Residual Syx GAF <best  
c Mult. Relapse worsening GAF  
Persistent or Unremitting ↑↑↑ GAF

Pro Persona

Tumor size	T1 <3 cm	T2 3-7 cm (T2a 3-5 cm, T2b 5-7 cm) Atelectasis (part of lung) Invasion: Visceral pleura, main bronchus ≥ 2cm from carina	T3 > 7 cm Atelectasis (whole lung) Invasion: Phrenic nerve, diaphragm, chest wall, mediastinal pleura, main bronchus <2cm from carina, parietal pericard	T4 Invasion mediastinal organs/ vertebral bodies/ carina /tumor nodules in different ipsilateral lobe
Lymph node	N0 No lymph nodes involvement	N1 Ipsilateral bronchopulmonary/ hilar	N2 Ipsilateral mediastinal/ subcarinal	N3 Contralateral hilar/ contralateral mediastinal/ supraclavicular
Metastasis	M0 No metastasis	M1 Ipsilateral lesions Distant metastatic malignant pleural effusions	<b>Staging Lung Cancer</b>	

Beekman, Met toetslemming

**LUNG CANCER STAGING AND SURVIVAL**

**N (Regional nodes)**  
N0 = no positive (+) nodes  
N1 = + nodes, same side peribronchial, hilar and intrapulmonary nodes  
N2 = + nodes, same side mediastinal or subcarinal  
N3 = + nodes, opposite side

**T (Primary tumor)**  
T0 = no evidence of tumor  
T1 = ≤3 cm, surrounded by pleura, and not in main bronchus  
T2 = >3 cm, invades visceral pleura, and involves main bronchus  
T3 = invades chest wall, diaphragm, mediastinal pleura, parietal pericardium  
T4 = invades: heart, great vessels, trachea, esophagus, vertebrae, or carina

**M (Distant metastasis)**  
M0 = no distant metastasis  
M1 = distant metastasis present

STAGE	TNM	NUMBER OF MONTHS AFTER TREATMENT				
		12 months	24 months	36 months	48 months	60 months
Stage IA	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	91%	79%	71%	67%	61%
Stage IB	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	94%	86%	80%	73%	67%
Stage IIA	T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	72%	54%	46%	41%	35%
Stage IIB	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	87%	76%	67%	62%	57%
Stage IIIA	T <sub>1</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	79%	49%	38%	34%	34%
Stage IIIB	T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	89%	70%	64%	61%	55%
Stage IVA	T <sub>1</sub> N <sub>3</sub> M <sub>1</sub>	61%	42%	34%	26%	24%
Stage IVB	T <sub>2</sub> N <sub>3</sub> M <sub>1</sub>	78%	56%	47%	42%	39%
Stage IVC	T <sub>3</sub> N <sub>3</sub> M <sub>1</sub>	55%	37%	31%	27%	22%
Stage IVD	T <sub>4</sub> N <sub>3</sub> M <sub>1</sub>	76%	55%	47%	40%	35%

Beekman, Met toetslemming

**Stagering & profilering - de psychiatrie -**

Editorial

In the American Psychiatric Association committee's *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, we welcome and encourage the use of clinical staging in the diagnosis of psychiatric disorders.

**Issues for DSM-V: Clinical Staging: A Heuristic Pathway to Valid Nosology and Safer, More Effective Treatment in Psychiatry**

Clinical staging is a proven strategy whose value is clear in the treatment of multiple sclerosis and many other medical conditions in which the quality of life and survival may be improved by the early identification and treatment of the disease. Clinical staging differs from conventional diagnostic practice in that it defines the progression of disease in time and where a person lies along the continuum of the course of illness. It enables the clinician to select treatments relevant to earlier stages because such interventions may be more effective and less harmful than treatments delivered later in the illness course. Although staging helps treatment selection and prediction, its role in the future is more crucial than in the past, particularly since early successful treatment may change the prognosis and thus prevent progression to subsequent stages.

A disorder that is potentially severe and may progress if untreated is likely to be most amenable to staging. Treatment and particularly early treatment should also demonstrably increase the chances of cure or at least of reducing morbidity and disability. This could include many or even most psychiatric disorders.

"Defining discrete stages according to progression of disease creates a prevention-oriented framework for understanding pathogenesis and evaluation of interventions."

Pro Persona

Slamon et al. Science 1987  
Kononen et al<sup>1</sup> Nat Med 1998

SCIENCE, VOL. 235  
1987

**Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/*neu* Oncogene**

DENNIS J. SLAMON,\* GARY M. CLARK, STEVEN G. WONG, WENDY J. LEVIN, AXEL ULLRICH, WILLIAM L. MCGUIRE

ARTICLES  
© 1998 Nature Publishing Group. http://www.nature.com/naturemedicine

**Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens**

JUHA KONONEN<sup>1</sup>, LUKAS RUBINOWSKI<sup>2</sup>, ANNE KALLONEN<sup>3</sup>, MAARIT BARELIND<sup>4</sup>, PETER SCHRAMM<sup>5</sup>, STEPHEN LEIGHTON<sup>6</sup>, JOACHIM TOBERMAYR<sup>7</sup>, MICHAEL J. MIHATSCH<sup>8</sup>, GUIDO SAEITZ<sup>9</sup> & OLLI-P. KALLONEN<sup>1</sup>

Pro Persona

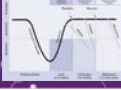
**Profilering voor MDD uitgewerkt**

Predictoren voor:  
natuurlijk beloop  
resultaat van behandeling

Enkele voorbeelden...

Pro Persona


### Depressieve episode - volgens DSM-5



Ernst  
**licht/matig/ernstig met psychotische kenmerken**

Mate van remissie:  
**gedeeltelijk volledig**


Specifieke kenmerken  
**katatone kenmerken**  
**melancholische kenmerken**  
**atypische kenmerken**



### Profilering - predictoren voor natuurlijk beloop -


Duur van de episode  
**verminderde kans op spontaan herstel**  
**verminderde respons bij behandeling**

Psychotische depressie  
**recidivering**  
**suicide**



### Risicofactoren voor beloop

- Chroniciteit: jongere age of onset, langere duur, belaste familieanamnese (Holzel et al, 2011)
- Recidivering: eerdere episodien, subklinische restklachten (Hardeveld et al, 2010)



### Profilering - beloop: beginleeftijd -

Admixture analysis of age at onset in major depressive disorder

Tina Zhu, M.D.<sup>a</sup>, Vincenzo De Luca, M.D., Ph.D.<sup>a,\*</sup>, Laura Ashley Gallagher, H.B.Sc.<sup>b</sup>, Hanna O. Woldeyohannes, H.B.Sc.<sup>b</sup>, Joanna K. Soczynska, H.B.Sc.<sup>b,c</sup>, Sarah Szymkowicz, M.S.<sup>d</sup>, David J. Muzina, M.D.<sup>e</sup>, Sidney H. Kennedy, M.D., F.R.C.P.C.<sup>b,c,f</sup>, Roger S. McIntyre, M.D., F.R.C.P.C.<sup>b,c,f,g,\*</sup>

*General Hospital Psychiatry 34 (2012) 686-691*

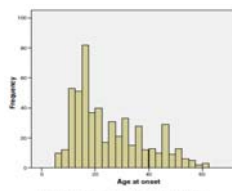
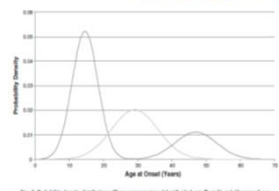





Fig. 1. Observed distribution of AAO in individuals with MDD.

Fig. 2. Probability density function. Three component model with fixed centers at 21, 41 and 61 years of age.




### Profilering- predictoren behandel-effect -


- Comorbiditeit:
  - angst
  - as-II problematiek
- Childhood adversity



## Comorbiditeit van psychische stoornissen



Philip Spinhoven  
 Claudi Bockting  
 Eric Ruhe  
 Jan Spijker  
 (redactie)



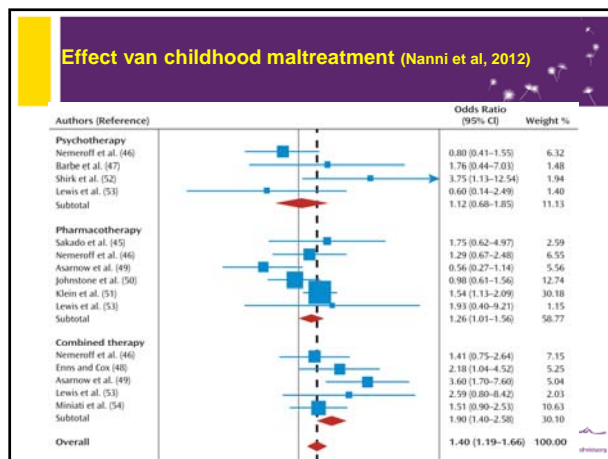
### Comorbiditeit

**depressie & angststoornissen (Munthing et al)**

- Effectiviteit van behandeling hetzelfde (?)
- Maar hogere ernst begin en ook hogere ernst einde behandeling waardoor remissie moeilijker bereikt wordt

**as-II problematiek (Artznz)**

- Effectiviteit van behandeling hetzelfde
- Maar hogere ernst begin en ook hogere ernst einde behandeling
- Meer moeite om het resultaat te behalen

### Conclusie : staging


Staging is eenvoudig, generiek en stabiel

Empirische validatie voor staging (Verduijn et al 2015; Boschloo et al, 2014)

Staging van depressie wordt impliciet toegepast in richtlijnen

Staging van depressie geeft aanknopingspunten voor organisatie/zorgpaden

Per stage relevante interventies en zorg arrangementen, passend bij de aantallen patiënten, ernst/complexiteit van stoornis en de kans op effect – **Algoritme**




### Conclusie: profilering

Profilering is complex, specifiek en verandert met voortschrijdende kennis

Profilering ter verbetering van staging


Profilering van 'depressie' heeft potentie

**Personalised medicine**




### Profiling psychotherapie (Cuijpers et al, 2016)

- systematic review & meta-analyse: 41 studies met 2741 patiënten; verschillende vormen van PT voor depressie; 27 patiënten karakteristieken
- slecht 3 kenmerken bleken uitkomsten te modereren: CGT is effectiever bij ouderen (g=0.29); bij pat met comorbide verslavingsstoornissen (g=0.31); studenten (g= 0.46)
- nog heel veel onderzoek en tijd nodig om relevante verschillen te vinden





## Decreased Connectivity in Key Regions of the Depressed Brain

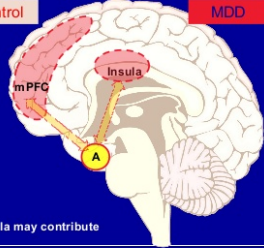
Functional imaging studies highlight the role of hippocampus and PFC'

Control
MDD

In 14 adolescents with MDD<sup>2</sup>:

- **Amygdala activation** was greater than in controls
- **Amygdala connectivity** was reduced
  - medial PFC
  - insula
- **Less connectivity** correlated with poorer psychosocial function

→ A poorly modulated, overreactive amygdala may contribute to poor emotional regulation.



1. Duman RS, Aghajanian GK. *Science*. 2012;338:68-72.  
2. Perlman G et al. *J Affect Disord*. 2012;139:75-84.

## Enigma consortium



- neurobiologische bevindingen lijken minder stoornis-specifiek te zijn (Thompson et al 2017).
- neurobiologische bevindingen lijken eerder een kwetsbaarheid voor psychopathologie aan te geven (Romer et al, 2017).

*Pro Persona*  
personeel voor de mens

03
TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE

03 2018

COLOFON | INHOUDSOPGAVE | CONTACT | ABOONNEMENT | ADVERTEREN | ENGLISH

Home

Over het tijdschrift

CME-toetsen

Vorige nummers

Maakt instrumenten

Beeldvorming

Links

Vacatures

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60 (2018) 3

**REDACTIONEEL**  
A.T.F. Beelman, T. van Amelsvoort, H.L. Van, K.R. Goethals  
**Personalized medicine: een weekend perspectief voor de psychiatrie?** 142 - 144

**REDACTIONEEL**  
R.C. van der Mast, P.N. van Harden, J. Spijker, H.L. Van  
**Afbeelding Nieuw Sandersen**, 145 - 145

**KORTE BIJDRAGE**  
R.F. van Vliet, M. Llam, G. Robins  
**Personalized medicine in de reumatologie**, 146 - 150

**KORTE BIJDRAGE**  
M.W. Hengeveld, A.T.F. Beelman  
**Psychiatrische diagnostiek: per definitie gepersonaliseerd**, 151 - 155

**KORTE BIJDRAGE**  
A.T.F. Beelman, J. Spijker  
**Personalized diagnostiek en behandeling van depressie**, 156 - 160

**KORTE BIJDRAGE**  
W. Veing, I.E.C. Sommer, R. Bruggeman, L. de Haan  
**Personalized medicine bij psychiatrische aandoeningen**, 161 - 165

## experience sampling methode

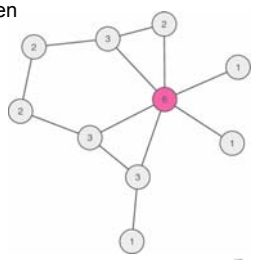


- n=1
- Respons op behandeling voorspellen

*Pro Persona*  
personeel voor de mens

## Netwerk benadering

- Samenhang van symptomen
- Behandeling richten op symptomen



*Pro Persona*  
personeel voor de mens


## BIG DATA

- individual participation data: gepoolde data uit meta-analyses differentiëren naar patiënten kenmerken.
- machine learning: herkennen van patronen, bijvoorbeeld koppeling van data uit epd's aan omgevingsfactoren, leidt tot risicoprofielen, en behandelvoorspellingen
- voorzichtig optimisme

*Pro Persona*  
personeel voor de mens


### Kritiek op personalised diagnostiek en behandeling in de psychiatrie (van Os, 2018)

- zwakke, repliceerbare associaties, zwakke likelihoodratio's
- biologische bevindingen blijken slecht repliceerbaar
- weinig mogelijkheden tot gebruik in de klinische praktijk voor de individuele patient .
- verschil tussen nomothetische versus idiografisch



### Personalised diagnostiek en behandeling van depressie (Beekman & Spijker, 2018)

- precisie: toepassen van profilers in diagnostiek en behandeling
- uitvoering berust op toepassen van drie bronnen van kennis (wetenschap, klinische ervaring en ervaring van de patient) plus kort-cyclische feedback.



Journal of Affective Disorders 205 (2016) 365–371

Contents lists available at ScienceDirect

**Journal of Affective Disorders**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jad](http://www.elsevier.com/locate/jad)

Research paper

#### The Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD): an extension of the Maudsley Staging Method


Frenk P.M.L. Peeters<sup>a,c,1</sup>, Henricus G. Ruhe<sup>b,c,1</sup>, Marieke Wichers<sup>d</sup>, Latifa Abidi<sup>e</sup>, Karin Kaub<sup>b</sup>, H. Josephine van der Lande<sup>b</sup>, Jan Spijker<sup>c</sup>, Marcus J.H. Huibers<sup>f</sup>, Aart H. Schene<sup>a,g,h</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry and Neuropsychology, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Maastricht University, the Netherlands  
<sup>b</sup> Program for Mood Disorders, Department of Psychiatry, Academic Medical Center, University of Amsterdam, the Netherlands  
<sup>c</sup> University of Groningen, University Medical Center Groningen, Mood and Anxiety Disorders, Department of Psychiatry, Groningen, the Netherlands  
<sup>d</sup> University of Groningen, University Medical Center Groningen, Interdisciplinary Center for the Pathophysiology and Emotion Regulation, Department of Psychiatry, Groningen, the Netherlands  
<sup>e</sup> Profena Mental Healthcare, Nijmegen, the Netherlands  
<sup>f</sup> Department of Clinical Psychology, Faculty of Psychology and Education VIJ University Amsterdam, the Netherlands  
<sup>g</sup> Department of Psychiatry, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands  
<sup>h</sup> Donders Institute, Radboud University, Nijmegen, the Netherlands


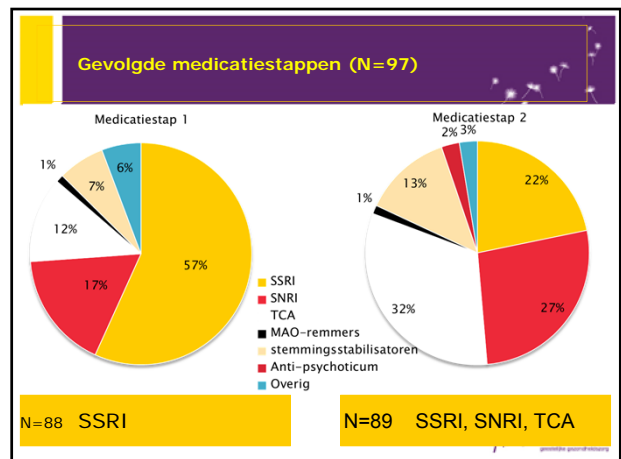


### Dutch Measure for quantification of TRD

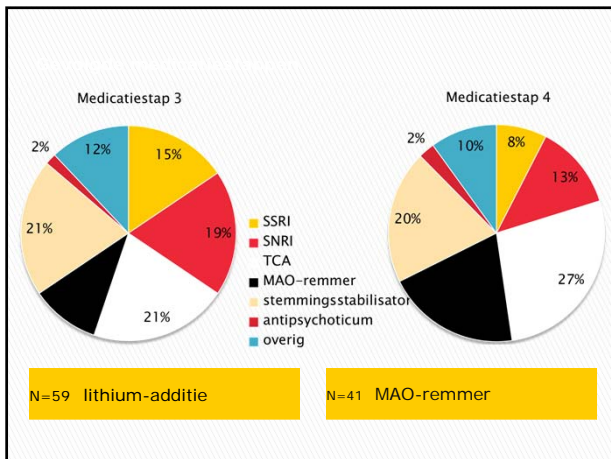
- eerdere behandeling, inclusief psychotherapie
- gebaseerd op natuurlijk beloop en ernst
- klinische kenmerken



Medication specification	Colloquial	Score
1. No medication	Geen medicatie	0
2. 1 SSRI	1 SSRI	1
3. 2 SSRIs	2 SSRIs	2
4. 3 SSRIs	3 SSRIs	3
5. 4 SSRIs	4 SSRIs	4
6. 5 SSRIs	5 SSRIs	5
7. 1 SSRI + 1 SNRI	1 SSRI + 1 SNRI	2
8. 1 SSRI + 1 TCA	1 SSRI + 1 TCA	2
9. 1 SSRI + 1 MAO-inhibitor	1 SSRI + 1 MAO-inhibitor	2
10. 1 SSRI + 1 stemmingsstabilisator	1 SSRI + 1 stemmingsstabilisator	2
11. 1 SSRI + 1 anti-psychooticum	1 SSRI + 1 anti-psychooticum	2
12. 1 SSRI + 1 overig	1 SSRI + 1 overig	2
13. 2 SSRIs + 1 SNRI	2 SSRIs + 1 SNRI	3
14. 2 SSRIs + 1 TCA	2 SSRIs + 1 TCA	3
15. 2 SSRIs + 1 MAO-inhibitor	2 SSRIs + 1 MAO-inhibitor	3
16. 2 SSRIs + 1 stemmingsstabilisator	2 SSRIs + 1 stemmingsstabilisator	3
17. 2 SSRIs + 1 anti-psychooticum	2 SSRIs + 1 anti-psychooticum	3
18. 2 SSRIs + 1 overig	2 SSRIs + 1 overig	3
19. 3 SSRIs + 1 SNRI	3 SSRIs + 1 SNRI	4
20. 3 SSRIs + 1 TCA	3 SSRIs + 1 TCA	4
21. 3 SSRIs + 1 MAO-inhibitor	3 SSRIs + 1 MAO-inhibitor	4
22. 3 SSRIs + 1 stemmingsstabilisator	3 SSRIs + 1 stemmingsstabilisator	4
23. 3 SSRIs + 1 anti-psychooticum	3 SSRIs + 1 anti-psychooticum	4
24. 3 SSRIs + 1 overig	3 SSRIs + 1 overig	4
25. 4 SSRIs + 1 SNRI	4 SSRIs + 1 SNRI	5
26. 4 SSRIs + 1 TCA	4 SSRIs + 1 TCA	5
27. 4 SSRIs + 1 MAO-inhibitor	4 SSRIs + 1 MAO-inhibitor	5
28. 4 SSRIs + 1 stemmingsstabilisator	4 SSRIs + 1 stemmingsstabilisator	5
29. 4 SSRIs + 1 anti-psychooticum	4 SSRIs + 1 anti-psychooticum	5
30. 4 SSRIs + 1 overig	4 SSRIs + 1 overig	5
31. 5 SSRIs + 1 SNRI	5 SSRIs + 1 SNRI	6
32. 5 SSRIs + 1 TCA	5 SSRIs + 1 TCA	6
33. 5 SSRIs + 1 MAO-inhibitor	5 SSRIs + 1 MAO-inhibitor	6
34. 5 SSRIs + 1 stemmingsstabilisator	5 SSRIs + 1 stemmingsstabilisator	6
35. 5 SSRIs + 1 anti-psychooticum	5 SSRIs + 1 anti-psychooticum	6
36. 5 SSRIs + 1 overig	5 SSRIs + 1 overig	6





### Algoritmes in de behandeling voor depressie

- algoritmes van de zorgstandaard Depressieve stoornissen voldoen vrij goed met het oog op stagering (en profilering)
- strikter toepassen van een biologisch algoritme
- gepersonaliseerde diagnostiek en behandeling heeft potentie maar is nog niet gereed om op grote schaal toe te passen

*Pro Persona*  
 persoonlijke gezondheidszorg

