

Na zdravljenje rezistentna depresija

Domen Planinc¹

Alja Videtič Paska²

Peter Pregelj¹

Jurij Bon^{1,3}

¹Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

²Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³Klinični oddelek za bolezni živčevja, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Korespondenca:

doc.dr. Jurij Bon, dr.med.

jure.bon@psih-klinika.si

IZVLEČEK

Depresija je pogosto kronična in ponavljajoča se duševna motnja, povezana z zmanjšano kakovostjo življenja in sposobnostjo funkcioniranja, iz česar izvira tudi visoko bolezensko breme za širšo družbo. Kljub napredku različnih oblik zdravljenja se velik delež bolnikov ne odzove ali ne doseže klinično pomembnega odziva na zdravljenje. Definicija na zdravljenje rezistentne depresije trenutno ni poenotena, kar onemogoča zanesljive ocene o njeni prevalenci. Namen članka je pregled nekaterih novejših ugotovitev o rezistentnosti na zdravljenje pri depresiji. Ob tem bomo predstavili, kateri načini klasifikacije bolnikov se trenutno uporabljajo v praksi in raziskavah, in opredelili dejavnike tveganja, ki prispevajo k temu pojavu. Novejši sistemi klasifikacije so sicer kompleksnejši in s tem časovno zahtevnejši, vendar lahko prav zato ponudijo bolj objektivni pristop k opredeljevanju rezistentnosti pri posameznih bolnikih v primerjavi s sedanjo klinično prakso.

ABSTRACT

Depression is often a chronic and relapsing mental disorder, characterized by deficits in everyday functioning, low quality of life and high disease burden for society. Although we have witnessed an improvement in different treatments for depression, there is still a large number of patients who do not respond to treatment or do not achieve satisfactory remission. Definitions of treatment resistant depression are currently not unified, which precludes reliable assessments of its prevalence. We will present a review of current findings about resistance to treatment in depression, risk factors for its development and existing systems for definition of treatment resistant depression in clinical practice. Latest classification systems are more complex and therefore time consuming, but could represent an important step towards more objective assessment of treatment resistance compared with current clinical practice.

UVOD

Depresija je pogosta, resna, ponavljajoča se duševna motnja, povezana z zmanjšano sposobnostjo funkcioniranja, slabšo kakovostjo življenja, medicinsko soobolevnostjo in smrtnostjo (1). Svetovna zdravstvena organizacija (dalje SZO) uvršča depresijo na četrto mesto kot vzrok invalidnosti v svetu (2), z napovedjo, da se bo do leta 2020 zavihtela na drugo mesto (3). Ne preseneča torej, da so tudi stroški njenega zdravljenja zelo visoki. Po podatkih raziskave o stroških možganskih boleznih v Sloveniji iz leta 2010 predstavljajo motnje razpoloženja največji delež stroškov med psihiatričnimi boleznimi, in sicer kar 329,3 milijona evrov (4).

Navkljub občutnemu napredku v psihofarmakološkem zdravljenju v zadnjih desetletjih (5) se kar 30 do 50 % bolnikov ne odzove na prvo predpisano antidepresivno zdravilo (6, 7). Čeprav se večina bolnikov odzove na nadaljnje prilagoditve zdravljenja, jih pomemben delež ne doseže občutne ublažitve simptomov (8). Raziskave so pokazale, da pri 15 do 33 % bolnikov tudi večkratni poskusi zdravljenja ne bodo pomagali in bo pri njih depresija še naprej pomembno izražena, navkljub agresivnim farmakološkimi in drugim terapevtskim pristopom (9, 10, 11, 12). Tudi pri tistih bolnikih, ki se odzovejo po več poskusih

zdravljenja, je verjetnost ponovitve bolezni zelo visoka (do 80 %), kar pomeni, da bi bilo potrebno poiskati boljše strategije njihovega zdravljenja (13).

Namen članka je razjasnitev širokega termina rezistentnosti na zdravljenje pri depresiji ter pregled nekaterih novejših ugotovitev. Obenem bomo predstavili, kateri načini klasifikacije bolnikov se trenutno uporabljajo v praksi in raziskavah, in s tem tudi opredelili dejavnike tveganja, ki prispevajo k temu pojavu. Na koncu bomo razglabljali o smotrnosti uporabe skupnega termina in potencialni klinični uporabnosti.

1. Terminologija

Za bolnike, ki se na terapijo ne odzovejo, se v literaturi uporablja izraz *na zdravljenje rezistentna depresija* (TRD, angl. treatment resistant depression) (14, 15), ki je opredeljen kot nezadosten odziv na ustrezno antidepresivno terapijo (12, 16, 17). V tem kontekstu sestavljata definicijo dva člena: terapevtski odziv (inverzen rezistenci) in antidepresivna terapija (ki je lahko različna - od biološke, psihoterapevtske do socioterapevtske).

V tem kontekstu je potrebno izpostaviti še pojem *pseudorezistence*, ki po nekaterih študijah zajema kar 60 % vseh bolnikov, pri katerih je bila sprva postavljena diagnoza TRD (8, 18). V nasprotju s pravo

rezistenco bolniki s pseudorezistenco niso bili deležni ustreznega zdravljenja iz naslednjih razlogov (12, 19):

- neprimerna diagnoza,
- neprimerna izbira zdravljenja,
- neprimeren odmerek zdravila,
- neprimerno trajanje zdravljenja,
- neprimeren tip zdravljenja (na primer neustrezna oblika psihoterapije),
- slaba aderenza pri zdravljenju (zdravila ali psihoterapija).

1.1 Terapevtski odziv

Terapevtski odziv je definiran kot klinično pomembno zmanjšanje simptomatike, ki vodi k funkcionalnemu okrevanju (9). Ta klinično pomembna ublažitev simptomov se objektivizira z uporabo različnih standardnih lestvic za oceno depresivnosti, kot zmanjšanje simptomatike za 50 % ali več (16). Na ta način so v skupino TRD uvrščeni vsi bolniki v območju delnega odziva od 0 do 50 % zmanjšanja simptomatike na standardnih lestvicah depresivnosti (po neuspelem drugem poskusu zdravljenja).

Čas do vzpostavitve terapevtskega odziva je pri bolnikih zelo različen (20). S standardno farmakoterapijo lahko pričakujemo odziv od dveh pa vse do osmih tednov po uvedbi terapije (20). Glede na to razvrščamo bolnike v skupini s hitrejšim in zapoznelim odzivom na terapijo (16).

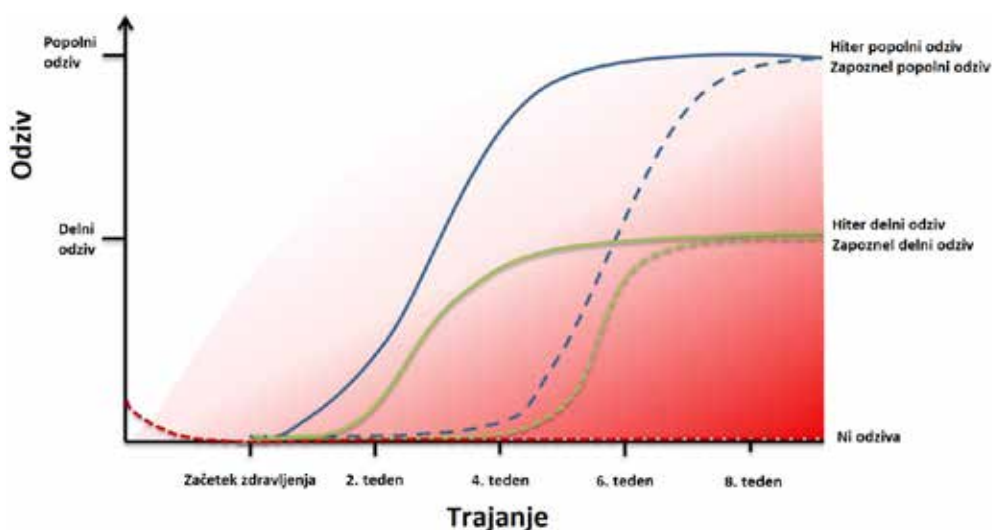
1.2 Antidepresivna terapija

Definicije TRD se večinoma osredotočajo na neuspešno farmakološko in biološko zdravljenje, manj pa na psihoterapevtske in socialne intervence, verjetno predvsem zaradi lažje kvantifikacije prvih dveh načinov zdravljenja (16).

Obenem so različne definicije žal slabo poenotene, saj predvidevajo vse od enega pa do kar osmih neuspešnih, a ustreznih poskusov zdravljenja z antidepresivi (21). Običajna in največkrat uporabljena definicija, ki jo podpira tudi Evropska agencija za zdravila (EMA, angl. European Medicines Agency) (22), TRD opredeli kot neizboljšanje stanja po vsaj dveh zadoštnih in zaporednih poskusih farmakološke terapije z zdravili enake ali druge terapevtske skupine (23).

2. Dimenzije, povezane z na zdravljenje rezistentno depresijo

Od vpeljave pojma TRD v sedemdesetih letih so se postopoma razvili tudi sistemi opredeljevanja stopenj izraženosti TRD. S pregledom literature smo identificirali sedem uveljavljenih sistemov za klinično določanje rezistence na zdravljenje (6, 14, 24, 25, 26, 27, 28), ki se precej razlikujejo glede na obseg in s tem čas, potreben za njihovo izvedbo. V splošnem lahko sisteme razdelimo na starejše in novejše. Med starejše uvrščamo sistem ATHF (angl. Antidepressant Treatment History Form) (26), sistem TRSM (angl.



Slika 1. Hitrost in stopnja odziva. Hitrost odziva se precej razlikuje, prav tako pa tudi njegov obseg. Večina bolnikov doseže zapoznel in/ali samo delni odziv. Na grafu je prikazan odziv (os y) v odvisnosti od časa (os x). Krivulje prikazujejo različni možni potek odziva. Modre krivulje označujejo popolni odziv, zelene krivulje označujejo delni odziv, rdeča pa označuje, da odziva ni bilo. Črtkane krivulje označujejo zamudo pri odzivu. Stopenjsko rdeče senčenje prikazuje stopnjevanje rezistentnosti na zdravljenje, saj se ta povečuje premo sorazmerno s podaljševanjem časa odziva in obratno sorazmerno s stopnjo odziva. Prirejeno po: (16).

Thase and Rush Staging Model) (27), sistem ESM (angl. European Staging Model) (6), sistem MGH-s (Massachusetts General Hospital Staging model) (14) in sistem DATA (angl. Dundee antidepressant treatment adequacy) (28). Lastnost starejših sistemov je predvsem njihovo pretirano poudarjanje zgoraj omenjenega kriterija kliničnega odziva oz. neodziva na farmakološko terapijo (24). Med novejšie sisteme uvrščamo sistem MSM (angl. Maudsley Staging Model) (24) in pa najnovejši sistem, sistem DM-TRD (angl. Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression) (25). Novejša sistema upoštevata rezistenco kot večdimenzionalni pojav in vključujeta različne delno neodvisne dejavnike. Kot taka sta sistema kompleksnejša in bolj celovito opredeljujeta TRD, po drugi strani pa zamudnejša za izvajanje (Tabela 1).

Kljub različnim raziskavam zaenkrat še niso našli jasnih bioloških napovednih dejavnikov oziroma bioloških označevalcev terapevtske rezistence (25, 29, 30). Diagnoza TRD zato ostaja zasnovana na kliničnih spremenljivkah, za katere vemo, da se povezujejo z odzivom oziroma neodzivom depresivne epizode na zdravljenje (24, 25, 31, 32). Zato bomo te neodvisne dejavnike v nadaljevanju podrobneje predstavili.

2.1 Izraženost simptomov trenutne depresivne epizode

Stopnja izraženosti depresivnih simptomov je bila identificirana kot dejavnik tveganja za TRD (18). Zmerna depresija, rezistentna na zdravljenje, je klinično precej drugačna od na primer hude depresije s psihotično simptomatiko, ki je prav tako rezistentna

na zdravljenje (24). Avtorji so predlagali vključitev globine depresije kot dodatnega indikatorja rezistentnosti (24), saj se izraženost simptomov konsistentno povezuje z neodzivnostjo na različne oblike zdravljenja (bodisi z antidepressivi, psihoterapijo ali elektrokonvulzivno terapijo (EKT)) (33, 34, 35) in predstavlja lahko celo najboljši neodvisni napovedni dejavnik vztrajanja depresivnih simptomov, prisotnosti rezidualnih simptomov in tveganja relapsa. (24). Hitra remisija ali manj izrazita depresivna epizoda pa obratno napovedujeta večjo verjetnost dolgotrajne remisije bolezni (24, 36).

Za klasifikacijo izraženosti depresije v našem prostoru uporabljamo deseto revizijo mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-10) (37), predvsem zaradi njene dostopnosti v klinični praksi in večdimenzionalnega pristopa, ki razdeli depresije v pet kategorij (24):

- subsindromsko,
- sindromsko:
 - i. blažjo,
 - ii. zmerno,
 - iii. hudo brez psihoze,
 - iv. hudo s psihozo.

2.2 Trajanje/kroničnost depresivne epizode

Kroničnost ali daljše trajanje bolezni – tako pred ustreznim poskusom zdravljenja kot po njem – je pomemben napovedni dejavnik za slabšo odzivnost na zdravljenje (8, 14, 24, 33). Skupno trajanje depresije v življenju pozitivno korelira z neodzivnostjo na psihofarmakološko zdravljenje in višjo stopnjo TRD (8, 38). Kroničnost prav tako napoveduje krajše trajanje remisije (24, 39). Tako kot izraženost depresivne epizode je tudi njeno trajanje neodvisen napovednik za TRD (24).

Sistem za klinično določanje TRD	Leto izdaje	Upoštevane dimenzije	Čas, potreben za izvedbo
Sistem ATHF	1990	Število neuspešnih poskusov zdravljenja	Kratko
Sistem TRSM	1997	Število neuspešnih poskusov zdravljenja	Kratko
Sistem ESM	1999	Število neuspešnih poskusov zdravljenja, čas zdravljenja	Kratko
Sistem MGH-s	2003	Število neuspešnih poskusov zdravljenja	Kratko
Sistem DATA	2013	Število neuspešnih poskusov zdravljenja, čas zdravljenja	Kratko
Sistem MSM	2009	Število neuspešnih poskusov zdravljenja, čas zdravljenja, izraženost simptomov trenutne depresivne epizode	Srednje
Sistem DM-TRD	2016	Število neuspešnih poskusov zdravljenja, čas zdravljenja, izraženost simptomov trenutne depresivne epizode, funkcionalni upad, prisotnost psihosocialnih stresorjev, soobolevnost z anksiozno motnjo, intenzivnost zdravljenja	Dolgo

Tabela 1. Sistemi za klinično določanje rezistence pri zdravljenju depresije.

Pri opredelitvi časovnih obdobij avtorji zgoraj omenjenih raziskav pretežno uporabljajo priročnika Ameriškega psihiatričnega združenja, in sicer četrte in pete izdaje diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj (DSM-IV in V, angl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth (Fifth) Edition) (40, 41), ob čemer jo razdelijo v tri kategorije:

- akutno (traja manj kot leto dni),
- subakutno (1–2 leti),
- kronično (nad 2 leti).

2.3 Klinični podtipi depresije

Klinične oblike depresije lahko glede na kombinacije simptomov opredelimo kot melanholični tip, psihotični tip, anksiozni tip in atipični tip (42). Nekateri avtorji predvidevajo, da bi lahko večje upoštevanje podtipov v klinični praksi vodilo k uveljavitvi različnih pristopov k zdravljenju posameznih podtipov (43, 44). Melanholična depresija se po nekaterih podatkih bolje odzove na zdravljenje s tricikličnimi antidepresivi (TCA) in EKT, psihotični tip se bolje odzove na dodajanje antipsihotikov k osnovnemu zdravljenju z antidepresivi, atipična depresija se bolje odzove na zdravljenje s klasičnimi monoaminskimi oksidaznimi inhibitorji (MAOI) kot na terapijo s TCA (14).

2.4 Psihiatrične sobolewnosti

Obstaja več raziskav glede povezanosti sobolewnih duševnih motenj in TRD. Avtorji se osredotočajo predvsem na anksiozne motnje, osebnostne motnje in odvisnost od alkohola in drugih psihoaktivnih snovi (12, 25). Bolniki s sobolewnostjo depresije in paničnih napadov ali depresije in obsesivno-kompulzivne motnje se pogosteje slabše odzovejo na zdravljenje (18, 43). Bolniki s pomembno izraženo anksioznostjo so tudi bolj dovzetni za pojav stranskih učinkov pri antidepresivnem zdravljenju (45, 46). Prikrito uživanje alkohola in drugih psihoaktivnih snovi prav tako vpliva na pojav TRD, zato se med zdravljenjem priporoča popolna abstinenca (15, 43). Tudi osebnostne motnje so povezane s pojavom TRD (14).

Pomembno je vedeti, da se sobolewne motnje pogosto lahko spregleda ali neprimerno zdravi, zato lahko zameglijo tako prepoznavo kot zdravljenje depresije (12).

2.5 Somatske sobolewnosti

Tudi sobolewnost somatskih bolezni lahko pomembno vpliva na prisotnost in izraženost TRD (14). V retrospektivni raziskavi so ugotovili, da je pri

okoli 3 % sprejetih bolnikov na psihiatrične oddelke vzrok bolezni primarna somatska bolezen (47), zato je pri bolniku s sumom na TRD kritična izločitev potencialnega primarnega somatskega vzroka, med katere na primer sodijo apneja v spanju, anemija, hipotiroidizem, hipogonadizem (13), kot tudi psihotropni vplivi nepsihiatričnih zdravil, kot so kortikosteroidi, interferon alfa in kemoterapija (13).

Določena sobolewna somatska stanja lahko vplivajo tudi na učinkovitost zdravljenja z antidepresivi in bolnikovo komplianco, predvsem zaradi zakasnele diagnoze oziroma napačnega zdravljenja. Mednje sodijo diabetes, ishemična bolezen srca, rak in kronična bolečina (12).

2.6 Psihosocialni stresorji

Znano je, da ima posameznik ob čustvenem in fizičnem stresu večjo možnost za razvoj depresije, predvsem zaradi modulacije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi (13). Ob stresnem dogodku se namreč iz hipotalamusa sprošča kortikotropin sproščujoči hormon, ki sproži kaskado izločanja stresnih hormonov (13). Študije kažejo, da prisotnost psihosocialnih stresorjev poveča verjetnost pojava depresije in zmanjša verjetnost remisije (48). Po drugi strani je opredelitev te dimenzije težka in manj zanesljiva zaradi subjektivnosti doživljanja stresa pri posameznikih (24).

2.7 Funkcionalni upad

Čeprav se lahko na funkcionalni upad gleda kot na odraz izraženosti depresije, je ta posredno povezan z dejavniki, ki prispevajo k zdravljenju in terapevtskemu odzivu pri depresiji. (25). Bolniki z različno izraženostjo depresije namreč v vsakdanjem življenju funkcionirajo precej drugače, tudi zaradi razlik v socialni podpori, ekonomskih sredstvih, telesni pripravljenosti in stopnji demoralizacije (24, 25).

2.8 Neuspešnost zdravljenja

Zaradi že omenjenega pomanjkanja zanesljivih bioloških označevalcev diagnozo TRD lahko postavimo šele po več neuspelih poskusih zdravljenja. Med običajna merila za TRD sodi neizboljšanje stanja po vsaj dveh ustreznih in zaporednih poskusih farmakološke terapije, z zdravili iz različnih terapevtskih skupin (glej 2.2.2.). Vendar tovrstna klasifikacija ni zadostna, saj TRD ni dihotomen, temveč večdimenzionalni koncept (23), z različnimi stopnjami TRD.

Starejše klasifikacije TRD se sicer nagibajo k poudarjanju farmakološke terapije in EKT, novejše pa bolj poudarjajo psihoterapevtsko obravnavo, saj novejše

na dokazih temelječe smernice upoštevajo psihoterapevtsko zdravljenje kot enako učinkovito v primerjavi z biološkimi oblikami zdravljenja (25, 49, 50, 51).

2.9 Intenzivnost zdravljenja

Določene raziskave kažejo, da tudi intenzivnost zdravljenja pripomore k razlikam pri pojavu TRD. Bolj intenzivna terapija, ki se izvaja v bolnišnici in s kombiniranjem več vrst zdravljenja, prispeva k večji možnosti remisije pri hudih in kompleksnih oblikah depresije (25).

2.10 Starost

Med kliničnimi značilnostmi je starost pomembno povezana z odzivom na zdravljenje z antidepresivi (52). Višja starost predstavlja izrazito negativen napovedni dejavnik, medtem ko je odzivnost pri mlajših bolnikih precej višja (52, 53). Avtorji dodajajo pomsleke, da bi lahko večjo neodzivnost na zdravljenje v starosti pojasnili tudi s somatsko soobolevnostjo (glej točko 2.3.5.).

2.11 Stranski učinki

Pri bolnikih s TRD ugotavljamo pogostejše stranske učinke antidepresivnih zdravil (54). Avtorji relevantnih raziskav predlagajo dve razlagi za ta pojav: bodisi gre za genetske dejavnike, ki določajo bolnikovo rezistenco in/ali stranske učinke (55), ali pa bolniki s TRD v splošnem prejemajo višje odmerke zdravil zaradi primarne neodzivnosti (56).

ZAKLJUČEK

Očitno je, da je razlogov za razvoj depresije več in prav tako je več tudi dejavnikov, ki prispevajo k njeni rezistentnosti na zdravljenje. Zaradi uporabnosti v klinični praksi bi bilo smiselno razviti poenoteno definicijo TRD. Prevalenca TRD je trenutno zaradi neuskaljenih definicij neznan, giblje se med 10 % (54) in 33 % (9). Zanesljivejša klasifikacija bi omogočila realnejše ocene prevalence na zdravljenje rezistentne depresije, funkcionalnega upada pri obolelih posameznikih in njenega skupnega bolezenskega bremena za družbo.

Dimenzije, ki korelirajo s TRD, bi lahko razkrile dejavnike tveganja, ki prispevajo k nastanku rezistence. Tako bi bilo možno z javnozdravstvenimi ukrepi pomagati pri zmanjševanju teh dejavnikov v družbi in zmanjševati zdravstvene stroške.

Opredelitev višjega tveganja za razvoj TRD že pred začetkom ali zgodaj v začetku zdravljenja bi lahko vplivala na nadaljnji potek zdravljenja (na primer hitrejša napotitev na terciarno raven). Ob tem je smiselno ponovno poudariti dilemo pri uporabi sistemov za klinično določanje rezistence za TRD, saj bi ob pogostejši uporabi sicer kompleksnejših in zamudnejših sistemov že zgodaj prilagodili načrt zdravljenja oziroma objektivizirali subjektivno klinično presojo izkušenih terapevtov o verjetnosti razvoja TRD pri posameznem bolniku.

ZAHVALA

Delo je nastalo v okviru raziskovalnega projekta št. J3-7320, ki ga je sofinancirala Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz državnega proračuna.

LITERATURA

1. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013; 34: 119–38.
2. Murray CC, Lopez AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*. 1996 (5288); 274: 740–3.
3. Lopez AD, Murray CC. The Global Burden of Disease, 1990–2020. *Nat Med*. 1998; 4 (11): 1241–3.
4. Bon J, Koritnik B, Bresjanec M, Repovš G, Pregelj P, Dobnik B, et al. Stroški možganskih bolezni v Sloveniji v letu 2010. *Zdrav Vestn*. 2013; 82: 164–75.
5. Ickick R, Millet É, Curis E, Bellivier F, Lépine JP. Predictive value of baseline resistance in early response to antidepressants. *J Affect Disord*. 2014; 161: 127–35.
6. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999; 9 (1–2): 83–91.
7. Bshor T, Bauer M, Adli M. Chronic and Treatment Resistant Depression: diagnosis and stepwise therapy. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111 (45): 766–76.
8. Trevino K, McClintock SM, McDonald Fischer N, Vora A, Husain MM. Defining treatment-resistant depression: a comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry*. 2014; 26(3): 222–32.
9. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Steward JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006; 163 (11): 1905–17.
10. Hollon SD, DeRubeis RJ, Fawcett J, Amsterdam JD, Shelton RC, Zajecka J et al. Effect of cognitive therapy with antidepressant medications vs antidepressants alone on the rate of recovery in major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71 (10): 1157–64.
11. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67 (6): 16–22.
12. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry*. 2007; 52 (1): 46–54.
13. Holtzheimer PE. Advances in the Management of Treatment-Resistant Depression. *Focus (Am Psychiatry Publ)*. 2010; 8 (4): 488–500.
14. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 53 (8): 649–59.
15. Sackheim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (16): 10–7.
16. Malhi GS, Byrow Y. Is treatment-resistant depression a useful concept? *Evid Based Ment Health*. 2016; 19 (1): 1–3.
17. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996; 19 (2): 179–200.
18. Kornstein SG, Schneider RK. Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (16): 18–25.
19. Numeroff CB. Prevalence and Management of Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68 (8): 17–25.
20. Lam RW. Onset, time course and trajectories of improvement with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22 (3): 492–8.
21. Conway CR, George MS, Sackheim HA. Toward an Evidence-Based, Operational Definition of Treatment-Resistant Depression: When Enough Is Enough. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74 (1) 9–10.
22. EMA-CHMP (2013) Committee for Medicinal Product for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression; 2013 [cited 2017 Aug 12]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf
23. Ruhé HG, van Rooijen G, Spijker J, Peeters FP, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord*. 2012; 137 (1–3): 35–45.

24. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopolou K, Masterson B, Poon L et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70 (2): 177–84.
25. Peeters FP, Ruhe HG, Wichers M, Abidi L, Kaub K, van der Lande HJ et al. The Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD): an extension of the Maudsley Staging Method. *J Affect Disord*. 2016; 205: 365–71.
26. Sackheim HA, Prudic J, Davanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1990; 10 (2): 96–104.
27. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(13): 23–9.
28. Hazari H, Christmas D, Matthews K. The clinical utility of different quantitative methods for measuring treatment resistance in major depression. *J Affect Disord*. 2013; 150 (2): 231–6.
29. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*. 2012; 17 (12): 1174–9.
30. Schmidt HD, Shelton RC, Duman SD. Functional Biomarkers of Depression: Diagnosis, Treatment, and Pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36 (12): 2375–94.
31. Fekadu A, Wooderson SC, Markopolou K, Cleare AJ. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70 (7): 952–7.
32. Fekadu A, Rane LJ, Wooderson SC, Markopolou K, Poon L, Cleare AJ. Prediction of longer-term outcome of treatment-resistant depression in tertiary care. *Br J Psychiatry*. 2012; 201 (5): 369–75.
33. Blom MB, Spinhoven P, Hoffman T, Jonker K, Hoencamp E. Severity and duration of depression, not personality factors, predict short term outcome in the treatment of major depression. *J Affect Disord*. 2007; 104 (1–3): 119–26.
34. Rubenstein LV, Rayburn NR, Keeler EB, Ford DE, Rost KM, Sherbourne CD. Predicting outcomes of primary care patients with major depression: development of a depression prognosis index. *Psychiatr Serv*. 2007; 58 (8): 1049–56.
35. Howland RH, Wilson MG, Kornstein SG, Clayton AH, Trivedi MH, Wohlreich MM, et al. Factors predicting reduced antidepressant response: experience with the SNRI duloxetine in patients with major depression. *Ann Clin Psychiatry*. 2008; 20 (4): 209–18.
36. Meyers BS, Sirey JA, Bruce M, Hamilton M, Raue P, Friedman SJ, et al. Predictors of early recovery from major depression among persons admitted to community-based clinics: an observational study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59 (8): 729–35.
37. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. 10th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992.
38. Malhi GS, Parker GB, Crawford J, Wilhelm K, Mitchell PB. Treatment-resistant depression: resistant to definition? *Acta Psychiatr Scand*. 2005; 112 (4): 302–9.
39. McGrath PJ, Steward JW, Quitkin FM, Chen Y, Alpert JE, Nierenberg AA, et al. Predictors of relapse in a prospective study of fluoxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2006; 163 (9): 1542–8.
40. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
41. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition*. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
42. Harald B, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. *J Affect Disord*. 2012; 139 (2): 126–40.
43. Berlim MT, Fleck MP, Turecki G. Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: an overview. *Ann Med*. 2008; 40 (2): 149–59.
44. Malhi GS, Parker GB, Greenwood J. Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta Psychiatr Scand*. 2005; 111 (2): 94–105.

45. Berman RM, Narasimhan M, Charney DS. Treatment-refractory depression: definitions and characteristics. *Depress Anxiety*. 1997; 5 (4): 154–64.
46. Dernovsek MZ, Tavcar R, Sajovic M. Observation of treatment of depression in primary care setting in first week - what happens in first week of treatment with antidepressants? *Psychiatr Danub*. 2008; 20 (2): 227–30.
47. Reeves RR, Parker JD, Loveless P, Burke RS, Hart RH. Unrecognized physical illness prompting psychiatric admission. *Ann Clin Psychiatry*. 2010; 22 (3): 180–5.
48. Gilman SE, Trinh NH, Smoller JW, Fava M, Murphy JM, Breslau J. Psychosocial stressors and the prognosis of major depression: a test of Axis IV. *Psychol Med*. 2013; 43 (2): 303–16.
49. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF 3rd. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry*. 2013; 12 (2): 137–48.
50. Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quidley L, Kleiboer A, Dobson KS. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Can J Psychiatry*. 2013; 58 (7): 376–85.
51. Kamenov K, Twomey C, Cabello M, Prina AM, Ayuso-Mateos JL. The efficacy of psychotherapy, pharmacotherapy and their combination on functioning and quality of life in depression: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2017; 47 (3): 414–25.
52. El-Hage W, Leman S, Camus V, Belzung C. Mechanisms of antidepressant resistance. *Front Pharmacol*. 2013; 4: 146.
53. Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, Ameral VE, Nelson JC, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72 (12): 1660–8.
54. Balestri M, Calati R, Souery D, Kautzky A, Kasper S, Montgomery S, et al. Socio-demographic and clinical predictors of treatment resistant depression: A prospective European multicenter study. *J Affect Disord*. 2016; 189: 224–32.
55. Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015; 17 (2): 111–26.
56. Rizvi SJ, Grima E, Tan M, Rotzinger S, Lin P, McIntyre RS, et al. Treatment-Resistant Depression in Primary Care Across Canada. *Can J Psychiatry*. 2014; 59 (7): 349–57.

