

Het beloop van depressie bij ouderen: resultaten van 6 jaar intensieve follow-up¹

A.T.F. BEEKMAN, S.W. GEERLINGS, D.J.H. DEEG, J.H. SMIT,
R.S. SCHOEVERS, E. DE BEURS, A.W. BRAAM, B.W.J.H. PENNINX,
W. VAN TILBURG

ACHTERGROND Betrouwbare gegevens over het natuurlijk beloop van depressieve stoornissen bij ouderen zijn nauwelijks beschikbaar.

DOEL Het onderzoeken van het langerdurende beloop van depressie bij ouderen; het zoeken naar aanwijzingen dat het beloop verslechtert met de leeftijd; en nagaan of het bij aanvang al dan niet voldoen aan DSM-criteria voor affectieve stoornissen het beloop voorspelt.

METHODE Het onderzoek was ingebed in de Longitudinal Aging Study Amsterdam. Van 277 bij aanvang depressieve ouderen zijn beloopgegevens bekend (gemiddeld 9,8 observaties per respondent over een periode van 6 jaar).

RESULTATEN De gemiddelde ernst van de symptomatologie bleef gedurende 6 jaar boven de 85ste percentielscore van ouderen in de algemene bevolking. Minder dan 15% van de respondenten was minder dan 20% van de tijd depressief. Drieëntwintig procent bleek een remissie te hebben, 12% had remissie met terugval, 32% had een chronisch-intermitterend beloop en 32% een chronisch beloop. Zowel leeftijd bij aanvang als aan leeftijd gebonden risicofactoren voorspelden een slechter beloop. Respondenten die aan het begin voldeden aan DSM-criteria voor depressieve stoornis of dysthyme stoornis hadden het meest ongunstige beloop. Het beloop van de groep met 'subthreshold'-depressie was allesbehalve gunstig en veel slechter dan dat van een controlegroep.

CONCLUSIE Het natuurlijk beloop van depressie bij ouderen in de algemene bevolking is ongunstig en waarschijnlijk ongunstiger dan dat van jongere volwassenen. DSM-criteria voor depressieve stoornis en dysthyme stoornis helpen om de groep met het slechtste beloop te identificeren. Echter, de meerderheid van de ouderen met depressieve symptomen voldoet niet aan deze criteria. Dit 'grijze gebied' in de classificatie van affectieve stoornissen is zowel klinisch als vanuit de volksgezondheid buitengewoon relevant en verdient nader (interventie)onderzoek.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)2, 73-84]

TREFWOORDEN beloop, bevolking, depressie, ouderen

De laatste decennia is er veel aandacht voor affectieve stoornissen bij ouderen. Dit wordt ingegeven door de hoge prevalentie van depressie, gecombineerd met inmiddels goed gedocumenteerde gevolgen voor het dagelijks functioneren, welbevinden, mortaliteit en gebruik van medi-

sche voorzieningen door ouderen (Gurland 1992; Ormel e.a. 1993; Bruce e.a. 1994; Hays e.a. 1995; Penninx e.a. 1999a,b; Beekman e.a. 1999, 2002a; Schoevers e.a. 2000). Alhoewel depressie op elke leeftijd geldt als een behandelbare aandoening, blijkt meestal dat de overgrote meerderheid van

de ouderen met een depressie niet of onvoldoende behandeld wordt (Cole e.a. 1996,1999; Schulberg e.a. 1998). Met behandeling beoogt men het natuurlijke beloop van een stoornis te beïnvloeden. Het is daarom van groot belang om inzicht te hebben in het natuurlijke beloop, zoals zich dat over langere tijd voltrekt. Onderzoek daarnaar is vooral gedaan bij jongere volwassenen. Zeventig tot 80% van de depressieve episodens verdwijnt binnen een jaar, maar de kans op een recidief kan oplopen tot 80% (Angst & Preisig 1995; Judd 1997; Spijker e.a. 2002). In het National Institute of Mental Health Collaborative Depression Studies (CDS) volgde men meer dan 400 behandelde depressieve volwassenen gedurende 12 jaar. Alhoewel ook hier de meeste patiënten binnen een jaar herstelden van de indexepisode, bleek het langeretermijnbeloop erg divers. Bij veel patiënten bleven restsymptomen aanwezig, die in de loop van de tijd fluctueerden en aanleiding gaven tot wisselende diagnoses binnen het spectrum van affectieve stoornissen. Uitgedrukt in termen van het percentage van de 12 jaar waarin men symptoomvrij was, of teruggekeerd naar het normale niveau van functioneren, was het beloop zeer matig. Gemiddeld was men slechts 41% van de tijd (12 jaar!) symptoomvrij. (Judd e.a. 1998).

Er zijn verschillende redenen om te denken dat het beloop van depressies verandert met de leeftijd. Zo leven de meest kwetsbare en meest depressieve mensen het kortst (Penninx e.a. 1999a; Schoevers e.a. 2000). Door selectie van de sterksten zou men verwachten dat het beloop verbetert op hogere leeftijd. Echter, het voorkomen van factoren waarvan bekend is dat ze een ongunstig effect hebben op het beloop van depressie neemt dramatisch toe met de leeftijd. Voorbeelden zijn lichamelijke ziekten en beperkingen, cognitieve achteruitgang en gebrek aan steun (Baldwin & Jolley 1986; Murphy e.a. 1983; Stek e.a. 2002). Hierdoor zou men verwachten dat het beloop juist verslechtert met de leeftijd. Het natuurlijk beloop laat zich het beste onderzoeken in de algemene bevolking of in de eerste lijn. Immers, patiënten verwezen naar gespecialiseerde gezond-

heidszorgvoorzieningen vertegenwoordigen een sterk geselecteerde groep ouderen: de groep met de ernstigste en minst gunstig verlopende stoornissen. Uit een recente meta-analyse van belooponderzoeken onder ouderen in de algemene bevolking en de eerste lijn bleek dat de depressie bij 50% persisteerde en dus ook dat 50% herstelde (Cole e.a. 1999). Het belangrijkste nadeel van al deze onderzoeken was dat men conclusies baseerde op slechts 2 metingen. Over het beloop van de symptomatologie in de tussenliggende jaren waren geen gegevens beschikbaar. De uitkomst '50% herstel en 50% persistentie' is dan ook onvoldoende om betrouwbare uitspraken te doen over het beloop van depressieve stoornissen.

Ook de fenomenologie van affectieve stoornissen verandert met de leeftijd. Bij ouderen zijn depressieve stoornissen die voldoen aan alle DSM-IV-criteria relatief zeldzaam (Beekman e.a. 1999). Tussen de formele DSM-stoornissen en de normale ontstemming bevindt zich een grijs gebied van niet goed gedefinieerde pathologie, die juist bij ouderen erg vaak voorkomt. Eerder is de term 'minor depression' gebruikt voor deze groep (Beekman e.a. 1995; Tannock & Katona 1995). Inmiddels is de 'minor depression' in de DSM-classificatie opgenomen als categorie die nader onderzocht moet worden. Om verwarring te voorkomen wordt hier 'subthreshold depression' (SUB) gebruikt voor alle depressieve pathologie die wel klinisch relevant is, maar niet voldoet aan DSM-criteria voor depressieve stoornis of dysthyme stoornis. Recente onderzoeken laten zien dat de effecten van SUB op het welbevinden en dagelijks functioneren van ouderen geheel vergelijkbaar zijn met de 'major depression' (MDD). Er bestaat daarom al langere tijd twijfel over de vraag in hoeverre de DSM-classificatie van affectieve stoornissen valide is voor ouderen (Snowdon 1990; Tannock & Katona 1995). Een systematische vergelijking van het langeretermijnbeloop van MDD, dysthyme stoornis (DYS) en SUB bij ouderen is nooit eerder uitgevoerd, maar zou de classificatie van affectieve stoornissen bij ouderen kunnen onderbouwen.

TABEL 1 Observatiemomenten gedurende 6 jaar bij een cohort ouderen (N = 277) ten behoeve van het in kaart brengen van het depressiebeloop; respons en uitval

Observatiemoment	Wijze van observatie	Tijd	n	CES-D (SD)
1	Interview	Baseline	277	22,6 (6,8)
2	Postenquête 1	5 mnd	205	17,4 (9,5)
3	Postenquête 2	10 mnd	230	17,6 (9,7)
4	Postenquête 3	15 mnd	226	16,7 (8,3)
5	Postenquête 4	20 mnd	221	16,2 (8,5)
6	Postenquête 5	25 mnd	171	16,6 (8,0)
7	Postenquête 6	30 mnd	191	15,3 (8,2)
8	Interview	36 mnd	224	16,8 (9,8)
9	Postenquête 7	42 mnd	164	14,7 (6,4)
10	Postenquête 8	48 mnd	167	14,7 (7,5)
11	Postenquête 9	54 mnd	163	14,9 (6,9)
12	Postenquête 10	60 mnd	158	14,7 (7,1)
13	Postenquête 11	66 mnd	151	14,7 (7,3)
14	Interview	72 mnd	171	16,4 (9,26)

SD = standaarddeviatie

CES-D = Center for Epidemiologic Studies Depression scale

Het doel van het huidige onderzoek was dan ook om het beloop van depressie over langere tijd in detail te onderzoeken, bij een grote groep ouderen uit de algemene bevolking. Vraagstellingen waren: (1) hoe is het beloop; (2) zijn er aanwijzingen dat het beloop verslechtert met de leeftijd; en (3) voorspelt het bij aanvang al dan niet voldoen aan DSM-criteria voor MDD of DYS het beloop.

METHODE

Deelnemers Het onderzoek is onderdeel van de Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA). Dit is een grootschalig prospectief bevolkingsonderzoek naar het welbevinden en functioneren van ouderen (55-85-jarigen bij aanvang van het onderzoek) (Deeg e.a. 1993). Vanaf het begin bestaat er een deelonderzoek dat gericht is op angst en depressie bij ouderen. De selectie en uitval van respondenten bij aanvang van het onderzoek zijn eerder besproken (Beekman e.a. 1995). De steekproef is gestratificeerd naar leeftijd en sekse en representatief voor ouderen in de

Nederlandse bevolking. Bij aanvang (1992/93) werd in een groot cohort ouderen (n = 3056) onderzoek gedaan naar de prevalentie, risicofactoren en de gevolgen van depressie (Beekman e.a. 1995). Om het beloop vast te leggen werd om de 5 maanden middels een postenquête de ernst van de symptomatologie gemeten en om de 3 jaar middels een diagnostisch interview het bestaan van stoornissen vastgelegd (tabel 1). Het resultaat was dat er per deelnemer maximaal 14 observaties van de ernst van de symptomen beschikbaar waren, en daarnaast 3 diagnostische interviews (begin, na 3 jaar en na 6 jaar). *Informed consent* werd gevraagd voorafgaande het onderzoek.

Voor inclusie in het depressieve-beloopect-cohort moest men voldoen aan de volgende criteria: bij aanvang een score van ≥ 16 op het screeningsinstrument voor depressie, de *Center for Epidemiologic Studies Depression scale* (CES-D), bij aanvang deelname aan het diagnostisch interview, en de beschikbaarheid van minimaal 2 follow-upmetingen (Beekman e.a. 2002b). Hiermee ontstond een cohort van 277 respondenten (62% van de 448

respondenten die bij aanvang screeningspositief waren). Gemiddeld waren er 9,8 (standaarddeviatie (SD) = 3,9) waarnemingen beschikbaar per respondent. Gegevens over het aantal deelnemers per waarneming zijn samengevat in tabel 2. De meeste analyses hebben betrekking op het depressieve-beloopt-cohort. Echter, soms wordt gebruikgemaakt van een aselechte controlegroep van niet-depressieve ouderen, die op dezelfde manier zijn gevolgd.

Meetinstrumenten Depressie werd gemeten met een zelfrapportageschaal (CES-D) en een diagnostisch instrument (*Diagnostic Interview Schedule, DIS*; Robins e.a. 1981). De CES-D is speciaal ontwikkeld voor bevolkingsonderzoek (Radloff 1977), is veelvuldig gebruikt bij ouderen en heeft ook in Nederlandse vertaling gunstige psychometrische eigenschappen (Beekman e.a. 1994). Door de nadruk op affectieve symptomen is de overlap met symptomen van lichamelijke ziekte minimaal (Foelker & Schewchuk 1992). De CES-D omvat 20 items, waarin gevraagd wordt naar de aanwezigheid van symptomen gedurende de afgelopen week. De totaalscore kan variëren van 0 tot 60. Een score van 16 wordt meestal gehanteerd als afkappunt voor een klinisch relevant niveau van symptomatologie. Met dit afkappunt was de sensitiviteit voor MDD 100% en de specificiteit 88% (Beekman e.a. 1997). Om vast te stellen of sprake was van MDD of DYS werd gebruikgemaakt van de DIS. Als tegelijkertijd sprake was van MDD en DYS werd gesproken van 'double depression' (DD). Ook de DIS is speciaal ontwikkeld voor psychiatrisch epidemiologisch onderzoek, veelvuldig gebruikt bij ouderen, en ook met de Nederlandse vertaling is de nodige ervaring opgedaan (Dingemans e.a. 1985).

In dit artikel wordt de prognose van MDD, DYS en SUB vergeleken. Subthreshold-depressie is gedefinieerd als een CES-D-score van ≥ 16 , terwijl de respondent niet voldeed aan diagnostische criteria voor MDD of DYS. Het beloop van depressie is uitgedrukt in termen van ernst en duur van de symptomatologie en in klinische belooptypen.

Voor de ernst werd de gemiddelde CES-D-score van alle metingen berekend. Bij aanvang was het doel om de duur van depressieve episoden te onderzoeken. Scherp afgebakende episoden waren echter nogal zeldzaam. Veel vaker kwam een chronisch of chronisch-intermitterend beloop voor. Daarom is gekozen om het percentage metingen waarop men boven het afkappunt scoorde op de CES-D te nemen als schatting voor het percentage van de tijd dat men depressief was.

Om belooptypen (remissie, remissie met terugval, chronisch-intermitterend, chronisch) te categoriseren werden alle beschikbare data per respondent omgezet in 1 categorie. Voor een remissie werden de volgende criteria gebruikt: relevante (zie later) afname van symptomen, en het niet-depressief blijven van de respondent (CES-D-scores altijd < 16 ; geen diagnose MDD of DYS bij diagnostisch interview) gedurende de rest van het onderzoek. De criteria voor remissie met terugval waren: remissie, met daarna een relevante toename van symptomen. Een chronisch-intermitterend beloop werd gedefinieerd als meerdere remissies, gevolgd door relevante toename van symptomen. Een chronisch beloop werd gecategoriseerd als de respondent bij meer dan 80% van de metingen depressief scoorde (CES-D ≥ 16).

Om belooptypen te kunnen classificeren moesten criteria worden geformuleerd voor een relevante verandering van symptomen. Deze criteria moesten zowel statistisch betrouwbaar als klinisch relevant zijn. Om de invloed van toevallige fluctuaties en 'regressie naar het gemiddelde' te beperken werd hierbij een minimale statistisch relevante verandering berekend, rekening houdend met de betrouwbaarheid, de gemiddelde uitgangswaarde en de standaarddeviatie van de CES-D (Jacobson & Truax 1991). Het criterium voor een statistisch relevante verandering was 3,4 punten verschil op de CES-D. Een verandering van 5 CES-D-punten is vanuit de literatuur over power-analyse te kwalificeren als een middelmatig tot groot effect (Cohen 1985; Geerlings e.a. 1999). Het criterium voor relevante verandering werd zodoende gedefinieerd als 5 of meer punten

verschil op de CES-D, waarbij tevens het afkappunt (16) op de CES-D werd gepasseerd.

Een beperkt aantal variabelen werd gebruikt om te bezien in hoeverre het beloop per subgroep varieerde (een uitgebreidere analyse van predatoren van het beloop wordt later gepresenteerd). Dit waren leeftijd, sekse, chronische lichamelijke ziekte (CBS 1989), functionele beperking (Van Sonsbeek 1988), cognitieve functie (Folstein e.a. 1975) en de omvang van het netwerk (Van Tilburg 1998)

Statistische bewerking Bij de analyse van het effect van uitval van respondenten werd gebruik gemaakt van bivariate (χ^2 -toetsen, variantieanalyse en relatieve risico's (RR) met 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI)), en multivariate (logistische regressie) methoden. Effecten van missende observaties binnen respondenten werden onderzocht middels variantieanalyse, Friedman- en Cochran-testen. Voor de vergelijking van de gemiddelde ernst en duur van de symptomen tussen diagnostische groepen en prognostische factoren werd gebruikgemaakt van variantieanalyse, χ^2 -toetsen en Spearman's rangcorrelaties. Bij alle toetsen werden gebruikelijke criteria voor statistische significantie ($\alpha = 0,05$) gebruikt en werd tweezijdig getoetst.

RESULTATEN

Beschrijving van de steekproef en uitval Twee soorten uitval zijn van belang: verlies van deelnemers en verlies van observaties binnen deelnemers. In de 1992/93 baseline-meting waren er 448 ouderen die ≥ 16 scoorden op de CES-D. De kenmerken van de 277 deelnemers in het depressieve-beloopt-cohort (zie tabel 2) werden vergeleken met de 171 uitvallers. Uitvallers verschilden niet significant van deelnemers op de volgende variabelen: baseline-ernst van de depressie, sekse, burgerlijke staat, woonplaats, of het aantal lichamelijke ziekten. Uitvallers waren statistisch significant ouder, minder hoog opgeleid, vaker woonachtig in bejaardenhuizen, en vaker zowel functioneel als cognitief beperkt. Bij multivariate analyse bleek dat alleen het wonen in een

TABEL 2 Baseline-kenmerken van het depressieve-beloopt-cohort ouderen (N = 277)

Kenmerk	n (%)
Leeftijd	
55-64	79 (28,5)
65-74	82 (29,6)
75-85	116 (41,9)
Sekse	
Man	96 (34,7)
Vrouw	181 (65,3)
Burgerlijke staat	
Gehuwd	124 (44,8)
Niet (meer) gehuwd	153 (55,2)
Opleidingsniveau*	
Laag	142 (51,3)
Middel	102 (36,8)
Hoog	33 (11,9)
Woonplaats	
Amsterdam	106 (38,3)
Elders	171 (61,7)
Woonsituatie	
Zelfstandig	265 (95,7)
Bejaardenhuis	12 (4,3)
Cognitie	
MMSE ≥ 24	237 (86,2)
MMSE < 24	38 (13,8)
ADL**	
Geen beperkingen	98 (36,0)
Beperkt	174 (64,0)
Chronisch ziekte	
Geen	63 (22,9)
Een of meer	212 (77,1)

* Laag: 0-6 jaar opleiding; middel: 7-10 jaar opleiding; hoog: > 10 jaar opleiding

** OECD-indicator voor functionele beperkingen (Van Sonsbeek 1988)

(OECD = Organisation for Economic Collaboration and Development)

MMSE = mini-mental state examination

ADL = algemene dagelijkse

levensverrichtingen

bejaardenhuis en cognitieve beperking een unieke associatie hadden met uitval. Toen prospectief werd gekeken naar de kans op overlijden tijdens het onderzoek, bleek dat de deelnemers (28% overleden op 1 januari 2000) een veel lagere mortaliteit hadden dan de uitvallers (53% overleden op 2 januari 2000; $RR = 2,9$; $95\%-BI = 1,95-4,32$). Dit illustreert dat de meest kwetsbare ouderen het meest uitvielen. Het missen van observaties binnen deelnemers werd ook onderzocht. Er was geen verband (correlatie, r) tussen baseline-ernst van de depressie en het aantal geldige observaties ($r = -0,05$; $p = 0,49$). Echter, er was wel een duidelijk verband tussen baseline-ernst en zowel de gemiddelde ernst van de depressie gedurende 6 jaar ($r = -0,22$; $p < 0,001$) als de duur van de depressie ($r = 0,26$; $p < 0,001$).

Bij aanvang van het onderzoek was de gemiddelde leeftijd van de deelnemers 71,8 jaar ($SD = 8,8$ jaar). In tabel 3 is te zien dat de gemiddelde CES-D-score sterk afnam tussen de eerste en de tweede meting (verschil score 5,3; $p < 0,001$), om daarna te stabiliseren (daaropvolgende verschillen waren niet significant). Omdat dit vertekend kan zijn door selectieve uitval, werden verschillende testen uitgevoerd. In de groep die aan alle metingen deelnam gedurende de eerste 3 jaar ($n = 118$) was er geen verandering gedurende de tijd (Friedman-test, $p = 0,48$). Bij de groep die aan alle 14 metingen tijdens zes jaar deelnam ($n = 76$) was er een kleine, maar significante afname van symptomatologie over de tijd (Friedman-test, $p < 0,001$). Wat de diagnostiek betreft, bleek dat – bij de deelnemers die aan alledrie de diagnostische interviews deelnamen ($n = 97$) – er geen verandering was in prevalentie van MDD of DYS (Cochran's $Q = 3,58$; $p = 0,17$).

Het beloop van depressie: ernst, duur en type beloop De gemiddelde CES-D-score, van alle respondenten en van alle beschikbare meetmomenten was 17,28 ($SD = 6,61$). Dit is boven de 85ste percentielscore wanneer wordt vergeleken met de ouderen in de algemene bevolking in Nederland. Wat de duur van de symptomen betreft, was een klein percentage (14%) minder dan 20% van de tijd

depressief, en 46% meer dan 60% van de tijd. De verdeling van belooptypen was als volgt: 23% remissie, 12% remissie met terugval, 32% chronisch-intermitterend beloop, en 32% chronisch. Zoals te verwachten, correleerden de belooptypen sterk met zowel de gemiddelde ernst ($F(3,237) = 153$; $p < 0,001$) als de duur ($F(3,327) = 244$; $p < 0,001$) van de depressie.

Sekse bleek geen voorspeller van het beloop te zijn. Zowel de duur ($F = 3,20$; $p = 0,04$) als de ernst ($F = 6,23$; $p = 0,002$) van de depressie waren ernstiger bij de oudste groep (75-85-jarigen), maar leeftijd was geen voorspeller van belooptype. Cognitieve beperking (*mini-mental state examination* < 24) voorspelde niet de gemiddelde ernst, maar wel de duur ($F = 4,68$; $p = 0,03$) en een chronisch belooptype ($\chi^2 = 9,3$; $df = 3$; $p = 0,03$). Functionele beperkingen voorspelden de ernst ($F = 7,07$; $p = 0,008$), de duur ($F = 9,19$; $p = 0,003$) en ook een chronische belooptype ($\chi^2 = 12,97$; $df = 3$; $p = 0,005$). Het aantal chronische lichamelijke ziekten was geen voorspeller van het beloop. Een kleiner netwerk bij aanvang van het onderzoek voorspelde de ernst ($r = 0,20$; $p = 0,002$), de duur ($r = 0,20$; $p = 0,02$) en ook een chronisch belooptype ($F = 2,65$; $p = 0,05$).

Diagnostische groepen Bij vergelijking van de diagnostische groepen bleek er een gradiënt te bestaan in gemiddelde ernst en duur van de depressie gedurende follow-up. Respondenten die op baseline werden geassocieerd als SUB hadden de laagste gemiddelde ernst en duur, terwijl DD een zeer ongunstig beloop voorspelde (tabel 3). Het remissiepercentage was het hoogst in de SUB- en MDD-groepen, lager in DYS-groepen en zeer laag in de DD-groep. Omgekeerd kwam een chronisch beloop relatief weinig voor bij SUB (25%), maar vaker bij MDD (35%) en DYS (52%), en zeer vaak bij de DD-groep (77%). De associaties tussen diagnostische groep en verschillende parameters van het beloop waren alle statistisch significant ($p < 0,001$). Toen alleen werd gekeken naar de stabiliteit van de uitkomsten van diagnostische interviews bleek dat de groep met

TABEL 3 Diagnostische groepen binnen het depressie-beloopt-cohort ouderen (N = 277) bij aanvang: gemiddelde scores gedurende 6 jaar en belooptypen

Diagnose bij aanvang	n (%)	Gemiddelde CES-D-score (SD)	Percentage CES-D-score ≥ 16 (SD)	Belooptype	n (%)
Subthreshold-depressie	207 (74,7)	15,97 (5,59)	50,44 (29,90)	Remissie	27 (26,1)
				Remissie + terugval	54 (13,0)
				Chronisch-intermitterend	74 (35,7)
				Chronisch	52 (25,1)
Dysthyme stoornis	25 (9,0)	19,61 (6,58)	69,66 (25,88)	Remissie	3 (12,0)
				Remissie + terugval	4 (16,0)
				Chronisch-intermitterend	5 (20,0)
				Chronisch	13 (52,0)
Major depression	23 (8,3)	18,43 (7,87)	59,17 (33,13)	Remissie	5 (21,7)
				Remissie + terugval	2 (8,7)
				Chronisch-intermitterend	8 (34,8)
				Chronisch	8 (34,8)
Double depression	22 (7,9)	25,79 (7,26)	82,28 (24,10)	Remissie	1 (4,5)
				Remissie + terugval	1 (4,5)
				Chronisch-intermitterend	3 (13,6)
				Chronisch	17 (77,3)
Totaal	277 (100)	17,28 (6,61)	55,43 (30,87)	Remissie	63 (22,7)
				Remissie + terugval	34 (12,3)
				Chronisch-intermitterend	90 (32,5)
				Chronisch	90 (32,5)

CES-D = Center for Epidemiologic Studies Depression scale

SD = standaarddeviatie

SUB de meeste kans had om bij follow-up een CES-D-score < 16 te hebben (46% na 3 jaar en 48% na 6 jaar). De kans om een van de affectieve stoornissen uit de DSM (MDD of DYS) te ontwikkelen was 18% na 3 jaar en 16% na 6 jaar. Van de MDD-groep had 31% na 3 jaar en 40% na 6 jaar nog een affectieve stoornis volgens de DSM. Bij de DYS-groep was dit 60% na 3 jaar en 69% na 6 jaar; en voor de DD-groep 73% na 3 jaar en 67% na 6 jaar.

Subthreshold-depressie Om de klinische relevantie van de subthreshold-depressie (SUB) te onderzoeken werd het beloop van de SUB-groep vergeleken met een aselechte groep ouderen die bij

aanvang niet depressief waren. Hiervoor zijn data beschikbaar over de eerste 3 jaar van het onderzoek (8 observaties).

De gemiddelde ernst van de groep met SUB (17,39) was veel hoger dan bij de niet-depressieven (6,91). Het percentage CES-D scores boven het afkappunt was 61,8% bij SUB en 8,1% bij de niet-depressieven. De kans op het ontwikkelen van een affectieve stoornis volgens de DSM (MDD of DYS) na 3 jaar was 27% bij de SUB-groep en 5% bij de niet-depressieven. Al deze verschillen waren statistisch significant ($p < 0,001$).

BESPREKING

De algemene conclusie van dit onderzoek moet zijn dat het natuurlijk beloop van depressie bij ouderen zeer ongunstig is. Gedurende langere tijd (6 jaar) bleef de gemiddelde ernst van de symptomen duidelijk verhoogd (> 85ste percentiel). Bijna de helft van de ouderen bleef meer dan 60% van de metingen depressief ($CES-D \geq 16$). Uitgedrukt in belooptypen had 23% een remissie, 12% een remissie met terugval, 32% een chronisch-intermitterend beloop en 32% een chronisch beloop. Deze cijfers zijn ongunstiger dan op grond van eerder onderzoek werd verwacht. Het verschil wordt veroorzaakt doordat dit het eerste onderzoek is waarin het beloop is gemeten met meerdere observaties. Ter vergelijking werden de data opnieuw geanalyseerd, maar dan met gebruik van slechts 2 metingen, zoals gebruikelijk bij de voorgaande onderzoeken (baseline en na 3 jaar; meting 1 en 8 in tabel 1). Als er maar 2 observaties beschikbaar waren geweest, dan was het resultaat geweest dat 51% was opgeknapt, terwijl bij 49% de depressie persisteerde. Dit is geheel vergelijkbaar met eerdere onderzoeken en laat zien dat het inderdaad de beschikbaarheid van meerdere metingen is die verklaart waarom de resultaten van het huidige onderzoek afwijken van eerder onderzoek.

Vergeleken met onderzoek bij jongere volwassenen zijn er overeenkomsten en verschillen. De belangrijkste overeenkomst is dat het beloop op langere termijn erg divers is: de meerderheid blijft last houden van in ernst fluctuerende niveaus van depressieve symptomatologie. Bij jongere volwassenen is al gebleken dat het langjarige beloop van depressie veel minder gunstig is dan meestal wordt gedacht. In het in de inleiding besproken NIMH-CDS-onderzoek was een grote groep behandelde patiënten in maar 41% van de 12 jarige follow-up symptoomvrij of terug op het normale niveau (Judd e.a. 1998). Alhoewel wij andere methoden van onderzoek hebben gebruikt, suggereren de bevindingen dat het beloop bij ouderen nog slechter is dan bij jongere volwassenen.

Deze gedachte wordt gesteund door de bevinding dat zowel de leeftijd bij aanvang van het onderzoek, als aan leeftijd gebonden predictoren een ongunstiger beloop voorspelden.

Onze derde vraag was of formele diagnostische criteria voor depressieve stoornissen, zoals vastgesteld aan het begin van het onderzoek, het beloop voorspellen. Het onderzoek liet een duidelijke gradiënt zien in ernst van het beloop: subthreshold-depressie (SUB) was relatief licht, gevolgd door major depression (MDD), dysthyme stoornis (DYS) en double depression (DD). De ernst van de symptomatologie van MDD en DYS was bij aanvang vergelijkbaar. Echter, DYS is (per definitie) een stoornis met een chronisch beloop, wat verklaart waarom MDD uiteindelijk een beter beloop had dan DYS. De groep met DD was klein, maar liet een buitengewoon ongunstig beloop zien. Deze beloopgegevens steunen daarom de validiteit van de DSM-classificatie voor affectieve stoornissen bij ouderen. Echter, de bevindingen steunen ook de critici, die zeggen dat de DSM een te nauw omschreven klinisch concept hanteert voor de classificatie van affectieve stoornissen bij ouderen (Snowdon 1990; Tannock & Katon 1995). Immers, het beloop bij ouderen met SUB was allesbehalve gunstig en leek veel meer op dat bij ouderen met een formele stemmingsstoornis, dan op dat bij de gezonden. Net als bij jongere volwassenen bleek het bestaan van SUB een hoog risico in te houden van het later ontstaan van een 'full-blown' depressieve stoornis (Horwath e.a. 1992). In de inleiding werd al gesproken van een grijs gebied in de classificatie van affectieve stoornissen. Verschillende termen, zoals subthreshold, subclinical, minor, of lichte depressie suggereren dat het om een lichte variant gaat. Het ongunstige beloop, de sterk verhoogde kans op een formele DSM-stoornis, de eerder beschreven effecten op welbevinden en dagelijks functioneren (Beekman e.a. 2002a; Hays e.a. 1995) en de verhoogde kans op overlijden (Penninx e.a. 1999a) laten zien dat dit grijze gebied zeker klinisch relevant is en verder (interventie)onderzoek behoeft.

De sterke kant van dit onderzoek is dat het om een prospectieve onderzoek gaat, waarin een groot cohort depressieve ouderen uit de algemene bevolking is onderzocht met zowel zelfrapportageschalen als een diagnostisch instrument. Niet eerder werd het beloop van depressie bij ouderen uit de bevolking zo lang gevolgd, met een vergelijkbare frequentie van metingen. Beperkingen zijn er echter ook. De mate waarin men behandeld werd, kon niet worden gecontroleerd of in detail beschreven. Bij aanvang gebruikten 19% van de respondenten met MDD en 3% van de respondenten met SUB antidepressiva en had 15% (MDD) en 3% (SUB) in de afgelopen 6 maanden een psychiater geconsulteerd. Deze gegevens werden niet gebruikt als potentiële predictoren van beloop. Ten eerste omdat een kleine minderheid werd behandeld, ten tweede omdat er geen data betreffende therapietrouw, intensiteit of duur van behandeling beschikbaar zijn, en ten derde omdat de toewijzing van behandeling niet gecontroleerd is. Aangenomen dat behandeling meestal niet schadelijk is, mag worden aangenomen dat het niet meenemen van data over behandeling in de analyses geresulteerd heeft in een onderschatting van de ernst van het beloop. Een tweede beperking betreft de uitval, die, zoals gebruikelijk in dit soort onderzoek, substantieel was (Beekman e.a. 2002b). Voor respondenten met maar 3 observaties ($n = 23$; 8,3%), kon het belooptype 'chronisch-intermitterend' niet worden vastgesteld, omdat dat 4 metingen vergt. Van deze 23 respondenten hadden 9 een remissie, 2 remissie met terugval en 12 een chronisch beloop. Na herberekening van verschillende scenario's bleek dit de uiteindelijke conclusie niet te beïnvloeden.

De uitval was selectief en betrof vooral de oudste en meest kwetsbare respondenten. De factoren die samenhangen met uitval, voorspelden tevens een minder gunstig beloop. Ook hier is het daarom waarschijnlijk dat de beschikbare data, voor zover vertekend door uitval, de ernst van het beloop onderschatten.

Ons denken over het beloop van depressieve stoornissen wordt in belangrijke mate bepaald

door kortdurende beloop- of interventieonderzoeken. Dit type onderzoek stimuleert een denken in discrete ziekte-episoden en geeft een sterk positief vertekend beeld. Bij jongere volwassenen was uit langerdurende belooponderzoeken, waarin het beloop in meer detail gevolgd werd, al gebleken dat het beloop in veel gevallen een chronisch-intermitterend en ongunstiger karakter heeft. Het huidige onderzoek bevestigt dit beeld voor ouderen, maar suggereert dat het beloop bij ouderen nog ongunstiger is dan bij jongere volwassenen.

Formele (DSM) affectieve stoornissen zijn bij ouderen relatief zeldzaam, maar vertegenwoordigen wel de groep met het slechtste beloop. Het beschreven grijze gebied, hoe ook benoemd, omvat verreweg de grootste groep ouderen met affectieve problematiek en blijkt ook in dit belooponderzoek voor de volksgezondheid van ouderen van groot belang te zijn. De gegevens illustreren dat onderzoek naar interventies die bij deze groep ouderen effectief, acceptabel en (economisch) haalbaar zijn, van groot belang is.

NOOT

1. Dit artikel is een bewerking van het artikel: Beekman, A.T.F., Geerlings, S.W., Deeg, D.J.H., e.a. (2002). The natural history of late-life depression: a 6-year prospective study in the community. *Archives of General Psychiatry*, 59, 605-611; en wordt met gewaardeerde toestemming gepubliceerd.

LITERATUUR

- Angst, J., & Preisig, M. (1995). Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results from a prospective study from 1959-1985. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 146, 17-23.
- Baldwin, R.C., & Jolley, D.J. (1986). The prognosis of depression in old age. *British Journal of Psychiatry*, 149, 574-583.
- Beekman, A.T.F., van Limbeek, J., Deeg, D.J.H., e.a. (1994). Een screeningsinstrument voor depressie bij ouderen in de algemene bevolking: de bruikbaarheid van de Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 25, 95-103.

- Beekman, A.T.F., Deeg, D.J.H., van Tilburg, T., e.a. (1985). Major and minor depression in later life: a study of prevalence and risk factors. *Journal of Affective Disorders*, 36, 65-75.
- Beekman, A.T.F., Deeg, D.J.H., van Limbeek, J. e.a. (1997). Criterion validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D): results from a community-based sample of older subjects in The Netherlands. *Psychological Medicine*, 27, 231-235.
- Beekman, A.T.F., Copeland, J.R.M., & Prince, M. (1999). Review of community prevalence of depression in later life. *British Journal of Psychiatry*, 174, 307-311.
- Beekman, A.T.F., Penninx, Deeg, D.J.H., e.a. (2002a). The impact of depression on the well-being, disability and well-being of older adults: a longitudinal perspective. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105, 20-27.
- Beekman, A.T.F., Geerlings, S.W., & Deeg, D.J.H. e.a. (2002b). The natural history of late-life depression: a 6-year prospective study in the community. *Archives of General Psychiatry*, 59, 605-611.
- Bruce, M.L., Seeman, T.E., Merrill, S.S., e.a. (1994). Impact of depressive symptomatology on physical disability: MacArthur Studies of Successful Aging. *American Journal of Public Health*, 84, 1796-1799.
- Centraal Bureau voor de Statistiek. (1989). Health interview questionnaire. Heerlen: Centraal bureau voor de Statistiek.
- Cohen, J. (1985). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale: Erlbaum.
- Cole, M.G., & Yaffe, M.J. (1996). Pathway to psychiatric care of the elderly with depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 11, 157-161.
- Cole, M.G., Bellavance, F., & Mansour, A. (1999). Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1182-1189.
- Deeg, D.J.H., Knipscheer, C.P.M., & van Tilburg, W. (1993). *Autonomy and well-being in the aging population: concepts and design of the Longitudinal Aging Study Amsterdam*. NIG trends studies No. 7. Bunnik: Nederlands Instituut voor Gerontologie.
- Dingemans, P., Engeland, H. van, Dijkhuis, J.H., e.a. (1985). De 'diagnostic interview schedule' (DIS). *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 27, 341-359.
- Foelker, G.A., & Shewchuk, R.M. (1992). Somatic complaints and the CES-D. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40, 259-262.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Geerlings, S.W., Beekman, A.T.F., Deeg, D.J.H., e.a. (1999). The Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D) in a mixed-mode repeated measurements design: sex and age effects in older adults. *International journal of methods in psychiatric research*, 8, 102-109.
- Gurland, B.J. (1992). The impact of depression on quality of life of the elderly. *Clinical Geriatric Medicine*, 8, 377-386.
- Hays, R.D., Wells, K.B., Sherbourne, C.D., e.a. (1995). Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illnesses. *Archives of General Psychiatry*, 52, 11-19.
- Horwath, E., Johnson, J., Klerman, G.L., e.a. (1992). Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression. *Archives of General Psychiatry*, 49, 817-823.
- Jacobson, N.S., & Truax, P. (1991). Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of consulting and clinical psychology*, 59, 12-19.
- Judd, L.L. (1997). The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 54, 989-991.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Maser, J.D., e.a. (1998). A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 55, 694-700.
- Murphy, E. (1983). The prognosis of depression in old age. *British Journal of Psychiatry*, 142, 111-119.
- Ormel, J., von Korff, M., van den Brink, W., e.a. (1993). Depression, anxiety and disability show synchrony of change in primary care patients. *American Journal of Public Health*, 83, 385-390.
- Penninx, B.W.J.H., Geerlings, S.W., Deeg, D.J.H., e.a. (1999a). Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Archives of General Psychiatry*, 56, 889-895.
- Penninx, B.W.J.H., Leveille, S., Ferrucci, L., e.a. (1999b). Exploring the effect of depression on physical disability: longitudinal evidence from the established populations for epidemiologic studies of the elderly. *American Journal of Public Health*, 8, 1346-1352.
- Radloff, L.S. (1977). The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1, 385-340.
- Robins, L., Helzer, J.E., Croughan, J., e.a. (1981). National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule; its history characteristics and validity. *Archives of General Psychiatry*, 38, 381-389.
- Schoevers, R.S., Geerlings, M.I., Beekman, A.T.F., e.a. (2000). Association of depression and gender with mortality in old age: results from the Amsterdam Study of the Elderly. *British Journal of Psychiatry*, 177, 336-342.

- Schulberg, H.C., Katon, W., Simon, G.E., e.a. (1998). Treating major depression in primary care practice. *Archives of General Psychiatry*, 55, 1121-1127.
- Snowdon, J. (1990). The prevalence of depression in old age (Redactioneel). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 5, 141-144.
- Sonsbeek, J.L.A. van. (1988). Methodological and substantial aspects of the OECD indicator of chronic functional limitations. *Maandbericht Gezondheid*, 88, 4-17.
- Spijker, J., de Graaf, R., Bijl, R.V., e.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*, 181, 208-213.
- Stek, M.L., van Exel, E., van Tilburg, W., e.a. (2002). The prognosis of depression in old age: outcome six to eight years after clinical treatment. *Journal of Ageing and Mental Health*, 6, 282-285.
- Tannock, C., & Katona, K. (1995). Minor depression in the aged. Concepts, prevalence and optimal management. *Drugs and Aging*, 6, 278-292.
- Tilburg, T.G. van. (1998). Losing and gaining in old age: changes in personal network size and social support in a four year longitudinal study. *The Journal of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 53, S313-323.

AUTEURS

- A.T.F. BEEKMAN is psychiater en is verbonden aan de afdeling Psychiatrie en het instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek van de Vrije Universiteit in Amsterdam en aan GGZ Buitenamstel in Amsterdam.
- S.W. GEERLINGS is psycholoog en is verbonden aan de afdeling Psychiatrie en het instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek van de Vrije Universiteit in Amsterdam.
- D.J.H. DEEG is epidemioloog en is verbonden aan de afdeling Psychiatrie en het instituut voor Extramuraal Geneeskundig

Onderzoek van de Vrije Universiteit in Amsterdam.

J.H. SMIT is methodoloog en is verbonden aan de afdeling Psychiatrie en het instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek van de Vrije Universiteit in Amsterdam en aan de afdeling sociologie en sociale gerontologie van de Vrije Universiteit in Amsterdam.

R.S. SCHOEVERS is psychiater en is verbonden aan de afdeling Psychiatrie en het instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek van de Vrije Universiteit in Amsterdam en aan GGZ Buitenamstel in Amsterdam.

E. DE BEURS is psycholoog en is verbonden aan de afdeling Psychiatrie van het Leids Universitair Medisch Centrum.

A.W. BRAAM is psychiater en is verbonden aan de afdeling Psychiatrie en het instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek van de Vrije Universiteit in Amsterdam en aan GGZ-Buitenamstel in Amsterdam.

B.W.J.H. PENNINX is gezondheidswetenschapper is verbonden aan Sticht Center on Aging, Wake Forest University school of Medicine, Winston Salem.

W. VAN TILBURG is psychiater en is verbonden aan de afdeling Psychiatrie en het instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek van de Vrije Universiteit in Amsterdam en aan GGZ Buitenamstel in Amsterdam.

Correspondentieadres: A.T.F. Beekman, afdeling Psychiatrie Vrije Universiteit en GGZ Buitenamstel, Valeriusplein 9, 1075 BG, Amsterdam. Tel. (020) 5736666.

E-mail: aartjanb@ggzba.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

De gegevens waarover wordt gerapporteerd, zijn verzameld in het kader van de Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA). Dit onderzoek wordt grotendeels gefinancierd door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-9-2003.

SUMMARY

The course of late-life depression: a six-year follow-up study – A.T.F. Beekman, S.W. Geerlings, D.J.H. Deeg, J.H. Smit, R.S. Schoevers, E. de Beurs, A.W. Braam, B.W.J.H. Penninx, W. van Tilburg –

BACKGROUND Hardly any reliable data are available relating to the course of late-life depression.

AIM To trace the course of late-life depression in the community; to determine whether the outlook for depressed persons deteriorates with age; and to find out whether failure to satisfy DSM criteria for affective disorders when the depression first manifests itself predicts the course of the depression.

METHOD The study was part of the Longitudinal Aging Study Amsterdam. Reliable data relating to 277 depressed elderly persons are available (on average 9.8 observations per respondent).

RESULTS During a 6-year period the mean severity of symptoms in the study group was remained higher than the 85th percentile score for elderly persons in the general population. Fewer than 15% of the respondents were depressed for less than 20% of the time. Of the respondents 23% went into remission, 12% went into remission but experienced recurrence, 32% fell into the chronic intermittent category and 32% fell into the chronic category. Both age at baseline and age-related risk factors predicted that the depression would take a rather less favourable course. Respondents fulfilling the DSM-criteria for depression or dysthymic disorder had the least favourable prognosis. In most cases the course of the depression in those diagnosed as having subthreshold depression at baseline was highly unfavourable and certainly far less favourable than in a control group of non-depressed elderly persons who were followed for 3 years.

CONCLUSION The outlook for most persons with late-life depression in the community as a whole is not promising and is probably less promising than for younger adults. The DSM-criteria for depression disorders are a helpful tool for identifying the group whose depression will take the worst course. However, most of the elderly persons with symptoms of depression do not meet formal DSM-criteria. This 'grey area' in the classification of affective disorders is highly relevant, both clinically and from the point of view of public health, and therefore requires further research.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)2, 73-84]

KEY WORDS aged, community, depression, prognosis