Universiteit Leiden
The Netherlands

Patterns of late-life depression: On the nature of depressive subtypes and the role of aging

Veltman, E.M.

Citation
Veltman, E. M. (2020, March 3). *Patterns of late-life depression: On the nature of depressive subtypes and the role of aging*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/86067

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/86067

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page

Universiteit Leiden

Leiden University Repository

The handle http://hdl.handle.net/1887/86067 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Veltman, E.M.
Title: Patterns of late-life depression: On the nature of depressive subtypes and the role of aging
Issue Date: 2020-03-03

Appendices

Nederlandstalige samenvatting
About the author
Dankwoord
List of publications

Nederlandstalige samenvatting

Subtypen van depressie bij ouderen en implicaties voor de klinische praktijk

Depressie bij ouderen

Samenvatting

Depressie bij ouderen is een veelvoorkomende aandoening met een hoge ziektelast voor patiënten, hun naasten, en de maatschappij (Gallo et al. 2007; Unützer et al. 2009). Meer kennis over het gericht behandelen en de prognose voor individuele patiënten is daarom van groot belang. Depressie is echter een heterogeen begrip met vele verschillende uitingsvormen, wat onderzoek bemoeilijkt alsmede de diagnostiek en behandeling in de klinische praktijk. De Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders versie 5 (DSM-5) (American Psychiatric Association 2013) beschrijft verschillende subtypen van depressie, zoals atypische depressie welke gekenmerkt wordt door een toename van eetlust, gewicht en slaap. Een ander subtype dat wordt beschreven is de melancholische depressie, gekenmerkt door ondermeer een afname van eetlust, gewicht en slaap. Veel studies naar verschillen in pathofysiologie en behandeling hebben gebruik gemaakt van deze zogeheten DSM-gebaseerde klinische subtypen, maar de resultaten zijn tot op heden niet eenduidig.

In dit proefschrift is gebruik gemaakt van andere methodes om potentiële subtypen van depressie bij ouderen in kaart te brengen. Met zogeheten data-gedreven technieken, waarbij de rekenkracht van de computer gebruikt wordt om hypothesevrij onderzoek te doen naar subtypen, hebben we geprobeerd om de heterogeniteit van depressie verder in kaart te brengen. Hierbij is specifiek gefocust op de melancholische depressie. Daarna hebben we gekeken naar verschillen in klinische presentatie en biologische parameters tussen de subtypen. Om de klinische relevantie van de melancholische depressie te kunnen bepalen hebben we nagegaan in hoeverre het melancholische subtype, gekenmerkt door (ernstige) psychomotore symptomen, de uitkomst van electroconvulsietherapie (ECT) voorspelt. Ook hebben we onderzocht of clusters van depressieve symptomen, geïdentificeerd door factoranalyse, een verschil toonden in responssnelheid.

Subtypen van depressie en hun stabiliteit over de tijd

In **hoofdstuk 2** hebben we een latente-klassenanalyse uitgevoerd bij een cohort van 359 ouderen met een depressie. Hiervoor zijn data gebruikt van de Nederlandse Studie naar Depressie bij Ouderen (NESDO) (Comijs et al. 2011). In onze analyse werden drie groepen of subtypen geïdentificeerd: een matig ernstig subtype (prevalentie 46.5%), een ernstig melancholisch subtype (prevalentie 38.4%) en een ernstig atypisch subtype (prevalentie 15.0%). De meest onderscheidende karakteristieken tussen de drie subtypen waren eetlust en gewicht, en in mindere mate psychomotore symptomen en verlies van interesse. Vergeleken met het melancholische subtype had het atypische subtype het hoogste percentage vrouwen, de laagste gemiddelde leeftijd, de hoogste Body Mass Index (BMI), en de hoogste prevalentie van zowel hart- en vaatziekten als metabool syndroom.

In **hoofdstuk 3** hebben we onderzocht of de subtypen verschilden wat betreft biologische parameters. Resultaten van eerdere studies lieten zien dat depressieve subtypen verschillen in de hoogte van ontstekingswaarden en in het functioneren van de hypofyse-hypothalamus-bijnieras (hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis) (Gold en Chrousos 2002; Stetler en Miller 2012; Lamers et al. 2013; Penninx et al. 2013). Dit kan betekenen dat er verschillende pathofysiologische mechanismen aan deze subtypen ten grondslag liggen. In dit hoofdstuk onderzochten we verschillen in de ontstekingswaarden C-reactive proteïne (CRP), interleukine-6 (IL-6), neutrofiel-gelatinase-geassocieerd lipocaline (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), en in verschillende cortisolmetingen. Onze gevonden subtypen verschilden echter niet in de hoogte van de ontstekingsparameters en cortisolwaarden, ook niet na correctie voor mogelijke confounders.

Om de klinische relevantie van de gevonden subtypen verder te onderzoeken hebben we in **hoofdstuk 4** de stabiliteit van de subtypen over een periode van twee jaar nagegaan. We hebben wederom data van de NESDO-studie gebruikt, maar dit keer zijn alleen personen geïncludeerd die op zowel meetmoment T0 (baseline) als meetmoment T1 (na twee jaar) voldeden aan de criteria van een depressie (N=111). Op T0 en T1 is een latente-klassenanalyse uitgevoerd, en daarna een latente-transitieanalyse om de stabiliteit van de gevonden subtypen te meten over de tijd. Bij een latente-transitieanalyse wordt gekeken in hoeverre de subtypen vergelijkbaar zijn op T0 en T1, en hoe de onderlinge stabiliteit en verschuivingen van subtypen eruitzien. Wij vonden twee subtypen op zowel T0 als T1, namelijk een atypisch subtype (prevalentie 19.8% op T0 en 37.8% op T1) en een melancholisch subtype (prevalentie 80.2% op T0 en 62.2% op T1). Het atypische subtype had een stabiliteit van 0.93 en het melancholische subtype een stabiliteit van 0.86, wat wijst op een hoge stabiliteit over de tijd. Het matig-ernstige subtype dat werd gevonden in **hoofdstuk 2** werd niet teruggevonden.

Melancholische depressie en electroconvulsietherapie

In **hoofdstuk 5** onderzochten we of melancholische kenmerken van depressies bij ouderen een voorspeller waren voor een positieve respons op ECT. Hierbij is melancholische depressie gekarakteriseerd als een depressie gekenmerkt door ernstige psychomotore symptomen, waarbij deze symptomen gemeten werden met de CORE-vragenlijst (Parker et al. 1995). Er was sprake van een melancholische depressie als iemand 8 punten of hoger scoorde. In deze studie zijn 110 patiënten geïncludeerd vanuit de Mood Disorders in Elderly Treated with ECT (MODECT) studie (Dols et al. 2017). We vergeleken kenmerken van melancholische en niet-melancholische patiënten, en onderzochten of de CORE-score voorspellend was voor respons en remissie, en voor de tijd waarin dit behaald werd. We vonden dat patiënten met een melancholische depressie gemiddeld ernstiger depressief waren, slechter scoorden op cognitief en algemeen functioneren, en een lagere prevalentie hadden van hart- en vaatziekten. De relatie tussen melancholische depressie en hart-en vaatziekten werd ook gevonden in het data-gedreven melancholische subtype in **hoofdstuk 2**. Er werd echter geen relatie gevonden tussen CORE-score en remissie/ respons. Er was wel een significante relatie tussen remissie/ respons en psychotische symptomen, iets wat al eerder is gevonden (Van Diermen et al. 2018). In ons cohort was er sprake van een hoge prevalentie van psychotische symptomen (N=61). Dit kan ertoe

geleid hebben dat de CORE als voorspeller voor remissie/response niet meer significant was omdat deze door het effect van psychotische symptomen werd versluierd. We hebben daarom gekeken of de CORE wel een voorspellende waarde had in de groep mensen zonder psychotische symptomen (N=49). In deze groep was het remissiepercentage 62%, en de relatie tussen CORE-scores en remissie was bijna significant (p=0.057).

In de laatste studie in **hoofdstuk 6** hebben we nagegaan of ECT alle depressieve symptomen met dezelfde snelheid verbetert. Verschillen in responssnelheid zeggen mogelijk iets over het onderliggende werkingsmechanisme van ECT, en deze kennis kan helpen om de symptoomprofielen van depressie te identificeren die het meest zullen profiteren van ECT. In hoofdstuk 6 hebben we daarom gekeken naar de verbetering van depressieve symptomen in de eerste twee weken van ECT. Om zogeheten *multiple comparisons* te voorkomen hebben we een factoranalyse uitgevoerd, waarbij de tien depressieve symptomen samen zijn gevoegd tot enkele symptoomdimensies. Depressieve symptomen werden gemeten met de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Verschillen in de responssnelheid werden geanalyseerd met multilevel analyses. We vonden drie symptoomdimensies, te weten 'stemming', 'melancholisch', en 'suïcidaal'. 'Stemming' liet de grootste daling in ernst zien en verschilde na een week significant van de andere twee dimensies. Na twee weken waren zowel 'stemming' als 'melancholisch' significant gedaald ten opzichte van 'suïcidaal', maar alle symptoomdimensies lieten een snelle en grote daling zien van de ernst binnen twee weken.

Tot slot wordt in het hoofdstuk '**Summary, discussion and conclusions'** bediscussieerd hoe deze bevindingen te begrijpen zijn in het licht van de bestaande literatuur en welke klinische implicaties deze resultaten hebben. Ook wordt besproken welk vervolgonderzoek nodig is om het begrip over subtypen van depressie bij ouderen verder te verbeteren.

Een belangrijke bevinding is de identificatie van de melancholische, atypische, en matig ernstige subtypen in **hoofdstuk 2 en 3**. Opvallend is dat deze subtypen een eigen symptoomprofiel en onderscheidende karakteristieken hebben, en relatief stabiel zijn in de tijd. We vonden echter geen biologische correlaten van de subtypen, in tegenstelling tot studies bij jongere volwassenen. Dit komt mogelijk doordat (patho) fysiologische veroudering, bijkomende lichamelijke ziektes, en medicatiegebruik ook alle invloed hebben op ontstekingsparameters en cortisolwaarden, en zo de resultaten vertroebelen. Dit wordt waarschijnlijk verder versterkt door de toegenomen lichamelijke comorbiditeit en polyfarmacie bij depressie op oudere leeftijd, vergeleken met ouderen zonder depressie. Een beter begrip van depressie bij ouderen kan dan het beste bereikt worden door het complexe netwerk van fysiologische systemen te bestuderen. Deze benadering past ook bij de bevinding dat de prognose van depressie bij ouderen in het algemeen slechter is dan bij jongeren. Als in een complex systeem meerdere onderdelen uit evenwicht zijn is dit veel moeilijker te herstellen bij een kwetsbare oudere met weinig reservecapaciteit dan bij een veerkrachtige jongere volwassene. In de klinische praktijk moet dan ook altijd aandacht zijn voor de brede gezondheid van de oudere patiënt, zeker als de depressie moeilijk te behandelen blijkt.

In de **hoofdstukken 5 en 6** werd gevonden dat psychotische verschijnselen een voorspeller zijn voor een goede respons op ECT, en dat in de groep niet-psychotische depressieve patiënten de CORE net geen significante voorspeller is voor respons. Deze bevindingen sluiten aan bij de hypothese van Parker et al. (2010) dat psychose de overtreffende trap van ernst is binnen de melancholische depressie. Ondanks dat vooral psychomotore symptomen gerelateerd zijn aan een beter resultaat van ECT, vonden we dat alle symptomen verbeteren met ECT. Dit is verder bewijs dat ECT een snelle en effectieve behandelmanier is voor ouderen met een ernstige, melancholische depressie, en een belangrijke plaats verdient in het behandelprotocol van depressie bij ouderen.

Bronnen

1. Comijs HC, Van Marwijk HW, Van der Mast RC, et al: The Netherlands study of depression in older persons (NESDO): a prospective cohort study. BMC Res Notes 2011; 5:524
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013. Print.
3. Van Diermen L, Van den Ameele S, Kamperman AM, et al. Prediction of ECT response and remission in major depression: a meta-analysis. Br J Psychiatry 2018; 212:71-80
4. Dols A, Bouckaert F, Sienaert P, et al: Early- and Late-Onset Depression in Late Life: A Prospective Study on Clinical and Structural Brain Characteristics and Response to Electroconvulsive Therapy. Am J Geriatr Psychiatry 2017; 25:178-89
5. Gallo JJ, Bogner HR, Morales KH, et al: The effect of a primary care practice-based depression intervention on mortality in older adults: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146:689-698
6. Gold PW, Chrousos GP: Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states.. Psychiatry 2002; 7:254–275
7. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, et al: Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. Mol Psychiatry 2013; 18:692-699
8. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Hickie I, et al: Sub-typing depression, III. Development of a clinical algorithm for melancholia and comparison with other diagnostic measures. Psychol Med 1995; 25:833-840
9. Parker G, Fink M, Shorter E, et al. Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. Am J Psychiatry 2010; 167:745-7
10. Penninx BWJH, Milaneschi Y, Lamers F, et al: Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. BMC Med 2013; 11:129
11. Stetler C, Miller GE: Depression and hypothalamic–pituitary–adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. Psychosom Med 2011; 73:114–126
12. Unützer J, Schoenbaum M, Katon WJ, et al: Healthcare costs associated with depression in medically Ill fee-for-service medicare participants. J Am Geriatr Soc 2009; 57:506-510