

Depressie en cerebrovasculaire ziekte: een fenomenologische studie

P. Naarding

Op 2 december 2005 promoveerde drs. P. Naarding aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op het onderzoek getiteld 'Depression and cerebrovascular disease: a phenomenological study'. Het promotieonderzoek werd uitgevoerd onder begeleiding van de promotoren prof. dr. P.J. Koudstaal en prof. dr. A.T.F. Beekman (VU medisch centrum, Amsterdam, afdeling Psychiatrie). Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste resultaten van zijn onderzoek.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2006;107:153-5)

Inleiding

Over de klinische verschijningsvorm van depressie bij personen met cerebro-vasculaire stoornissen is veel discussie. Naast poststroke-depressie (PSD) gaat het ook om de 'vasculaire depressie'. 'Vasculaire depressies' zijn depressies die optreden bij personen die vasculaire risicofactoren hebben of bij wie op MRI of CT-scan aanwijzingen zijn voor cerebrale doorbloedingsstoornissen. Zowel bij de PSD als de 'vasculaire depressie' gaat het meestal om oudere patiënten.

Het zou goed zijn om patiënten met en zonder vasculaire problematiek van elkaar te kunnen onderscheiden. In de eerste plaats zou het herkennen van deze subgroep de mogelijkheid voor preventie van verdere vasculaire schade opleveren. Daarnaast zou het herkennen van subgroepen bij depressieve ouderen kunnen leiden tot een meer specifieke therapie. Tot nu toe is de behandeling voor alle patiënten gelijk, terwijl wel duidelijk is dat er met name bij ouderen een probleem is met contra-indicaties en therapieresistentie voor de gangbare, medicamenteuze therapie. In de literatuur worden de volgende specificaties benoemd van de 'vasculair depressieve' patiënten: 1) het gaat om patiënten bij wie depressie zich voor het eerst op latere leeftijd openbaart, 2) er is minder vaak sprake van familiale belasting voor depressie, 3) de depressie wordt gekenmerkt door psychomotorische remming en gebrek aan inzicht, terwijl er minder agitatie en schuldgevoelens voorkomen, en tot slot 4) patiënten met een 'vasculaire depressie' vertonen

meer beperkingen in activiteiten van het dagelijks leven (ADL).

In dit proefschrift stond de fenomenologie van de depressieve stoornis bij patiënten met cerebrovasculaire schade centraal. Er werd daarbij gezocht naar een antwoord op de volgende vragen:

1. Kan de Hamiltondepressievragenlijst ('Hamilton depression rating scale': HAMD) gebruikt worden als diagnostisch instrument bij patiënten met PSD?
2. Hebben patiënten die een ernstige beroerte hebben doorgemaakt en daarbij een depressieve stoornis hebben, een specifiek symptoomprofiel?
3. Bestaat er een relatie tussen de affectieve en cognitieve gevolgen van een beroerte?
4. Kan de 'vasculaire depressie' in de algemene bevolking als aparte entiteit herkend worden op basis van het symptoomprofiel?

'Hamilton depression rating scale' bij PSD

In de dagelijkse praktijk wordt de HAMD vaak gebruikt bij patiënten met een depressieve stoornis. De vragenlijst is ontworpen om bij patiënten bij wie een depressie is vastgesteld, een indruk van de ernst van de depressieve klachten te krijgen en de therapie te monitoren. In verschillende onderzoeken naar het voorkomen van depressie na een beroerte wordt de HAMD ook regelmatig gebruikt, maar dan ook vaak als diagnostisch hulpmiddel. In principe is deze schaal hier niet voor bedoeld.

Auteur: dr. P. Naarding, psychiater, A-opleider, Mediant, Geestelijke Gezondheidszorg Oost- en Midden-Twente, locatie Helmerzijde, Broekheurnering 1050, 7546 TA Enschede, tel: 053 475 55 62, e-mailadres: p.naarding@mediant.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

Van drie onderzoeksgroepen waren van patiënten met verschillende, cerebrale aandoeningen (beroerte, de ziekte van Parkinson en de ziekte van Alzheimer) de gegevens van de HAMD en van depressiediagnostiek voorhanden. Met behulp van 'receiver-operating characteristic' (ROC)-curves kon worden vastgesteld welke cut-offscore voor de verschillende ziektebeelden gehanteerd zou moeten worden om tot een optimale sensitiviteit en specificiteit te komen. De validiteit van de HAMD bleek voor alle drie de patiëntengroepen goed te zijn, waarbij voor elke groep wel een andere, ziektespecifieke, cut-offscore gehanteerd dient te worden. Om de HAMD als diagnostisch instrument in het kader van depressiediagnostiek bij PSD-patiënten te gebruiken, is de optimale cut-offscore bij 10-11 punten gelegd.

Symptoomprofiel PSD

Achtenzeventig patiënten uit een Rotterdamse studie naar vasculaire factoren bij dementie ('Dutch vascular factors in dementia study') werden onderworpen aan een aanvullend psychiatrisch onderzoek. Het merendeel van deze groep (n=54) kreeg de diagnose 'vasculaire dementie'. Een gedetailleerd onderzoek van de stemming vond plaats met behulp van de 'schedule for affective disorders and schizophrenia' (SADS). Er werd niet alleen een DSM-classificatie van 'major' en 'minor' depressie verkregen, maar ook op symptoom en symptoomclusterniveau gekeken. Met behulp van een factoranalyse werden drie afzonderlijke factoren verkregen, namelijk een stemmings (stemming in engere zin), een motivatie en een vegetatieve factor. Er werd gevonden dat de motivatiefactor, die bestond uit de symptomen psychomotorie remming, anergie en een gebrek aan mimiek/een somber uiterlijk, een sterke correlatie vertoonde met de diagnose dementie. Zowel de stemmings- als de vegetatieve factor vertoonden deze correlatie echter niet.

Een aanvullende discriminantanalyse liet zien dat motivationele symptomen inderdaad veel voorkwamen bij zowel depressieve als niet-depressieve patiënten met vasculaire hersenschade (en bijkomende dementie) en dat deze dus een lagere discriminerende waarde hebben dan de stemmings-symptomen in engere zin.

Relatie affectieve en cognitieve gevolgen beroerte

Verondersteld werd dat de overlap tussen depressie

en dementie bij de onderzochte patiëntengroep veelal uit de motivationele symptomen van de depressie bestaat. Het gaat hierbij namelijk om een symptoomcluster dat grote overeenkomst vertoont met de fronto-subcorticale symptomen van dementie.

Hoewel een uitgebreide neuropsychologische testbatterij werd afgenomen, bleek een groot aantal van deze patiënten niet al deze tests te kunnen doen. De enige test die bij vrijwel alle patiënten betrouwbaar kon worden afgenomen, was de 'verbal fluency test' (VFT). Deze test wordt in de literatuur beschouwd als een belangrijke maat voor het frontaal functioneren, in het bijzonder voor de zogenoemde executieve functies. In onze onderzoeksgroep bleek een negatieve correlatie te bestaan tussen de VFT-score en de motivationele symptomen van depressie. Dit ondersteunt de hypothese dat er een verband bestaat tussen deze fronto-subcorticale, executieve functies en de motivationele symptomen van de depressie.

Een vergelijkbare studie bij 60 dementiepatiënten uit een Nijmeegs onderzoek onder bewoners van een verzorgingshuis kwam tot vergelijkbare bevindingen. DSM-III-R-criteria van depressie werden onderverdeeld in stemmings- en motivationele symptomen. Maar liefst 77% van de depressiesymptomatologie bij deze groep bestond uit de motivationele symptomen, meestal buiten de context van een depressieve stoornis. Daarbij werd ook in deze groep een negatieve correlatie gevonden tussen de aanwezigheid van deze motivationele symptomen enerzijds en de score op de VFT anderzijds.

Symptoomprofielen bij 'vasculaire depressie'

Aan de hand van gegevens uit een tweetal bevolkingsstudies werd gekeken naar specifieke symptoomprofielen bij personen met een vasculair risicoprofiel. De 'Amsterdam study of the elderly' (AMSTEL) is een groot bevolkingsonderzoek dat plaatsvond tussen 1990-1994 en waarbij in totaal 4.051 thuiswonende ouderen in Amsterdam waren betrokken. Hieruit werden die ouderen met depressieve verschijnselen geselecteerd die een verhoogd risico hadden op vasculair, degeneratief of inflammatoir gebied. In deze studie werd gevonden dat de motivationele symptomen van depressie een sterkere associatie met zowel de vasculaire als degeneratieve groep vertoonden. De stemmings- en melancholische symptomen hadden echter een sterker verband met de inflammatoire groep. Uit deze studie komt naar voren dat specifieke depressiesymptomatologie bij ouderen een indicatie kan zijn voor onderliggende, somatische/organische factoren.

De Erasmus Rotterdam gezondheid en ouderen (ERGO)-studie is eveneens een grootschalig, langlopend bevolkingsonderzoek. Het onderzoek is gestart in 1990 en momenteel is de vierde follow-upronde gaande.

In dit proefschrift werden gegevens van 4.603 personen uit de derde onderzoeksronde gebruikt. In zowel de gegevens van het AMSTEL als van het ERGO-onderzoek werd gekeken naar het vanuit de literatuur bekende, specifieke symptoomprofiel bij depressieve ouderen met vasculaire risicofactoren. In beide bevolkingsstudies werden deze specifieke symptoomprofielen niet teruggevonden. In zowel de AMSTEL als de ERGO-studie werd bij depressieve ouderen met vasculaire risicofactoren wel vaker moeheid gevonden. In de AMSTEL had deze groep ook meer last van gebrek aan eetlust, in vergelijking met depressieve ouderen zonder deze vasculaire risicofactoren. In de AMSTEL werden deze symptomen overigens ook meer gezien bij alle ouderen met vasculaire risicofactoren, dus ongeacht de aanwezigheid van een volledig depressief beeld.

Conclusie

De relatie tussen cerebrovasculaire en depressieve stoornissen is een uiterst complexe. Hoewel er aanwijzingen zijn voor het bestaan van een specifiek symptoomprofiel bij bepaalde vasculaire, cerebrale afwijkingen, blijft het moeilijk om hier harde gegevens over te krijgen. Problemen hierbij zijn vooral gelegen in methodologische maar ook conceptuele beperkingen van het huidige onderzoek. Met name het depressieconcept is hierbij een handicap, maar ook het diagnostische instrumentarium en de onderzoekspopulatie zijn belangrijke variabelen die uiteenlopende bevindingen zouden kunnen verklaren. Het lijkt zeker aan te bevelen om onderzoek naar emotionele en gedragsstoornissen ten gevolge van cerebrovasculaire stoornissen niet te laten beperken door het huidige classificatiesysteem, maar dit uit te breiden met de in dit proefschrift gehanteerde dimensionale aanpak en zo tot nader te definiëren syndromen te komen.

Ontvangen 22 december 2005, geaccepteerd 15 februari 2006.

AVONEX® PRODUCTINFORMATIE

Samenstelling: 1 voorgevulde injectiespuit van 0,5 ml oplossing voor injectie bevat 30 microgram (6 miljoen IE) interferon beta-1a. **Samenstelling BIO-SET:** Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevat 30 microgram (6 miljoen IE) interferon beta-1a per injectieflacon. Na reconstitutie met het oplosmiddel bevat de injectieflacon 1 ml oplossing. **Indicaties:** behandeling van ambulante patiënten met in exacerbaties verlopende vormen van multiple sclerose (MS) die gekenmerkt worden door ten minste 2 terugkerende aanvallen van neurologische dysfunctie (exacerbaties) in de voorafgaande 3 jaren, zonder aanwijzingen voor continue progressie tussen de exacerbaties in. AVONEX® vertraagt de progressie van invaliditeit en verlaagt de frequentie van exacerbaties. AVONEX® is ook geïndiceerd voor de behandeling van patiënten die een enkele episode van demyelinisatie met een actief ontstekingsproces hebben doorgemaakt als deze exacerbatie ernstig genoeg is om behandeling met intraveneuze corticosteroiden te rechtvaardigen, als alternatieve diagnoses zijn uitgesloten en als het is vastgesteld dat deze patiënten een verhoogd risico lopen op de ontwikkeling van klinisch definitieve MS. Behandeling met AVONEX® dient te worden gestaakt bij patiënten bij wie een progressieve vorm van MS ontstaat. **Dosering en wijze van toediening voorgevulde injectiespuit:** 30 microgram (in een oplossing van 0,5 ml), welke wekelijks éénmalig intramusculair (IM) geïnjecteerd wordt. **Dosering en wijze van toediening injectiepoeder (BIO-SET):** 30 microgram (in een oplossing van 1 ml), welke wekelijks éénmalig intramusculair (IM) geïnjecteerd wordt. De aanvang van de behandeling dient te geschieden onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte. Voorafgaand aan en 24 uur na elke injectie wordt toediening van een antipyretisch analgeticum geadviseerd teneinde de griepachtige symptomen, gerelateerd aan toediening van AVONEX®, te verminderen. Er bestaat geen ervaring met AVONEX® bij patiënten van 16 jaar of jonger. AVONEX® mag derhalve niet gebruikt worden bij kinderen en adolescenten. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor natuurlijk of recombinant interferon beta, voor menselijk serumalbumine (alleen aanwezig in BIO-SET) of voor enig ander bestanddeel van het preparaat. Bij zwangere patiënten, patiënten met een ernstige depressieve stoornis en/of suicidale neigingen, en in epilepsie patiënten die een voorgeschiedenis van epileptische insulten die niet adequaat met een behandeling onder controle worden gehouden. **Waarschuwingen en voorzorgen:** De meest voorkomende bijwerkingen die verband houden met interferon beta zijn symptomen van het griepachtig syndroom. Deze treden gewoonlijk vooral op bij de aanvang van de behandeling en nemen bij voortzetting van de behandeling in frequentie en ernst af. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van AVONEX® aan patiënten met depressie of andere stemmingstoornissen. Patiënten die met AVONEX® worden behandeld, moeten worden geadviseerd elk symptoom van depressie en/of suicidale gedachten onmiddellijk aan de voorschrijvende arts te melden. Patiënten die symptomen van depressie vertonen, moeten tijdens behandeling met AVONEX® goed worden geobserveerd en adequaat worden behandeld. Staken van de therapie dient te worden overwogen. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van AVONEX® aan patiënten met preëxistente epilepsie. Bij patiënten zonder preëxistente epilepsie die tijdens AVONEX® therapie epileptische insulten krijgen, dient de etiologie te worden vastgesteld en passende anti-epileptische therapie te worden ingesteld alvorens de behandeling met AVONEX® te continueren. Voorzichtigheid is geboden en nauwgezette observatie moet worden overwogen bij het toedienen van AVONEX® aan patiënten met ernstige nier- en leverinsufficiëntie en aan patiënten met ernstige myelosuppressie. Bij het gebruik van interferon beta is post-marketing leverbeschadiging gemeld, waaronder verhoogde leverenzymconcentraties in serum, hepatitis, auto-immune hepatitis en leverinsufficiëntie. In sommige gevallen traden deze reacties op bij gebruik van andere geneesmiddelen die in verband worden gebracht met leverbeschadiging. Niet vastgesteld is wat het eventuele bijkomende effect is van meerdere geneesmiddelen of andere hepatotxische middelen (zoals alcohol). Patiënten moeten worden gecontroleerd op aanwijzingen voor leverbeschadiging en voorzichtigheid moet worden betracht wanneer interferonen gelijktijdig worden gebruikt met andere geneesmiddelen die in verband worden gebracht met leverbeschadiging. Het is aan te bevelen om gedurende de behandeling met AVONEX® een bepaling van het aantal en het type leukocyten, het aantal trombocyten en bloedchemie, waaronder leverfunctietesten, uit te voeren. Gegevens verkregen met patiënten die tot twee jaar zijn behandeld met AVONEX® duiden erop dat ongeveer 5% tot 8% van de patiënten neutraliserende antilichamen ontwikkelt. De afsluitdop van de voorgevulde injectiespuit bevat droog natuurlijk rubber dat allergische reacties kan veroorzaken. **Interacties:** Er zijn geen formele studies bij de mens uitgevoerd naar interactie van AVONEX® met andere geneesmiddelen. De klinische studies duiden erop dat MS-patiënten tijdens exacerbaties gelijktijdig met AVONEX® en corticosteroiden of ACTH kunnen worden behandeld. Voorzichtigheid is geboden indien AVONEX® wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die voor kleding grote afhankelijkheid zijn van het cytochrom P450 systeem in de lever, bijv. anti-epileptica en sommige klassen antidepressiva. **Zwangerschap en lactatie:** zie contra-indicaties. Vruchtbare vrouwen die AVONEX® krijgen toegediend, dienen adequate anticonceptieve maatregelen te nemen. Het is niet bekend of AVONEX® in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding krijgen moet worden besloten hetzij de borstvoeding, hetzij de behandeling met AVONEX® te staken. **Bijwerkingen:** De hoogste incidentie van bijwerkingen die samenhangen met de behandeling met AVONEX® zijn gerelateerd aan griepachtige symptomen. De meest gerapporteerde griepachtige symptomen zijn spierpijn, koorts, koude rillingen, zweten, asthenie, hoofdpijn en misselijkheid. Deze griepachtige symptomen komen vooral bij aanvang van de behandeling voor maar nemen bij voortzetting van de behandeling zowel in frequentie als ernst af. Ervaringen uit studies (klinische en observationele studies, waarbij de follow-up periode varieert van 2 tot 6 jaar). **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** gebrek aan eetlust (vaak); **Psychische stoornissen:** stapeloosheid, depressie (vaak); **Aandoeningen van het zenuwstelsel:** hoofdpijn* (zeer vaak), hypo-esthesie, spierspasme (vaak); **Vaataandoeningen:** blozen (vaak); **Aandoeningen van de luchtwegen:** rinorroe (vaak), kortademigheid (zelden); **Aandoeningen van het maag-darmstelsel:** braken, diarree, misselijkheid* (vaak); **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** uitslag, verhoogde transpiratie, kneuzing (vaak), haaruitval (soms); **Spier-, bindweefsel- en botaandoeningen:** spierkramp, nekpijn, myalgie*, artralgie, pijn in de extremiteiten, rugpijn, spierstijfheid, skeletspierstijfheid (vaak); **Aandoeningen van het voortplantingsstelsel:** metrorragie, menorrhagie (soms); **Algemene aandoeningen en afwijkingen op de toedieningsplaats:** griepachtige symptomen, koorts*, koude rillingen*, transpireren* (zeer vaak), pijn, erythem of bloedingstorting op de injectieplaats, asthenie*, pijn, vermoeidheid*, malaise, nachtelijk transpireren (vaak), branderig gevoel op de injectieplaats (soms); **Onderzoeken:** In bloed: verlaagd aantal lymfocyten, witte bloedcellen of neutrofielen, verlaagde hematocrietwaarde, verhoogde kaliumwaarde, verhoogde ureumstofwaarde (vaak), verlaagd aantal trombocyten (soms). *De frequentie van deze bijwerkingen is aan het begin van de behandeling hoger. Voor andere door spontane meldingen ontdekte bijwerkingen, waarvan de frequentie onbekend is, zie volledige tekst Samenvatting van de Productkenmerken. **Preklinische veiligheid:** In studies bij rhesusapen naar de effecten van interferon beta-1a op vruchtbaarheid en ontwikkeling werden bij zeer hoge doseringen anovulatoire en abortieve effecten waargenomen. Er zijn geen teratogene effecten of effecten op foetale ontwikkeling waargenomen maar de beschikbare informatie over de effecten van interferon beta-1a in de peri- en post-natale periode is beperkt.

Afleverstatus: UR. **Verstrekkingsstatus:** Volledig vergoed binnen de geldende criteria. **Verpakking voorgevulde injectiespuit:** 1 doos bevat 4 voorgevulde injectiespuiten van 0,5 ml. Iedere injectiespuit is verpakt in een verzegeld plastic bakje dat ook 1 injectienaald voor IM gebruik bevat. 1 ml voorgevulde injectiespuit van glas (Type 1) met afsluitdop (ongeveer 10% droog natuurlijk rubber) en zuiger (broombutyl) die 0,5 ml oplossing bevat. Bewaren bij 2-8 °C in de koelkast. NIET IN DE VRIEZER BEWAREN. Nummer in het communautaire geneesmiddelenregister: EU/1/97/033/003. **Verpakking injectiepoeder (BIO-SET):** 1 doos bevat vier doses. Elke dosis bevat een glazen injectieflacon met BIO-SET applicatie van 3 ml met daarin 30 µg interferon beta-1a, een voorgevulde glazen injectiespuit van 1 ml met oplosmiddel en 1 naald. Bewaren beneden 25°C. NIET IN DE VRIEZER BEWAREN. Nummer in het communautaire geneesmiddelenregister: EU/1/97/033/002. **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** BIOGEN IDEC LIMITED, 5 Roxborough Way, Maidenhead Berkshire SL6 3UD, Verenigd Koninkrijk. **Datum van herziening van de tekst:** 22 maart 2006. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken voor nadere informatie.

Referentie

1. CHAMPIONS Study group. Neurology 2006; 66(5): 678-684. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after the first demyelinating event.

BIOGEN IDEC International B.V.
Postbus 42, 1170 AA Badhoevedorp. Tel.: 020-54 22 000.
Internet: www.biogenidec.nl en www.avonex.nl

