



Stapsgewijze preventie van angst en depressie bij ouderen

Uitkomsten van een gerandomiseerd onderzoek

Nelleke van 't Veer-Tazelaar, Harm van Marwijk, Patricia van Oppen, Hein van Hout, Henriëtte van der Horst, Pim Cuijpers, Filip Smit, Aartjan Beekman

Inleiding

Veel ouderen zijn depressief en angstig, vaak ook allebei tegelijk. Depressie en angst zijn veelvoorkomende oorzaken van verminderde levenskwaliteit en een verslechtering van functioneren. Beide stoornissen associeert men met bovenmatige sterftcijfers en ze hebben aanzienlijke economische consequenties.¹⁻⁴ Hoewel er de laatste jaren belangrijke vooruitgang is geboekt bij de behandeling van angst en depressie bij ouderen⁵ is er toch reden voor zorg, want zelfs in de rijkere landen kan een gezondheidszorgsysteem gezien de aantallen patiënten niet iedereen bereiken en behandelen.^{6,7} Een andere reden voor zorg is dat de huidige behandelingen niet zo effectief zijn als we zouden willen.^{8,9} Daarom is er, ook al is de behandeling verbeterd, een grote behoefte aan alternatieve strategieën, zoals effectieve preventieprogram-

Samenvatting

Van 't Veer-Tazelaar PJ, Van Marwijk HWJ, Van Oppen P, Van Hout HPJ, Van der Horst HE, Cuijpers P, Smit F, Beekman ATF. Stapsgewijze preventie van angst en depressie bij ouderen. *Uitkomsten van een gerandomiseerd onderzoek*. Huisarts Wet 2009;52(13):668-73.

Doel Het bepalen van de doeltreffendheid van een geïndiceerd angst- en depressiepreventieprogramma voor ouderen.

Methode Het betrof een gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek. Rekrutering vond plaats tussen 1 oktober 2004 en 1 oktober 2005 in 33 huisartsenpraktijken in West-Friesland. Aan dit onderzoek deden 170 ouderen (75-plus) met subklinische depressie of angst mee. We wazen de deelnemers willekeurig toe aan een preventief stapsgewijs zorgprogramma (n = 86) of aan gebruikelijke zorg (n = 84). Het stapsgewijze zorgprogramma bestond uit vier fasen: 1) *watchful waiting*, 2) op cognitieve gedragstherapie gebaseerde bibliotherapie, 3) het aanleren van een op cognitieve gedragstherapie gebaseerde probleemoplossingsmethode en 4) een (terug)verwijzing naar de huisarts om een eventuele medicamenteuze aanpak te bespreken. Primaire uitkomst was de cumulatieve incidentie, na een jaar, van een depressie of angststoornis die voldoet aan DSM-IV-criteria, zoals vastgesteld door middel van het *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI).

Resultaten De interventie halveerde de eenjaarsincidentie van depressie- en angststoornissen, van 0,24 (20 van 84) in de

ma's, om de ziektelast te verminderen die samengaat met angst en depressie. Welke preventieve strategieën zijn er?

Mrazek en Haggerty stellen drie soorten interventies voor om psychische stoornissen te helpen voorkomen:¹⁰

- *universele* preventieve interventies gericht op de algemene bevolking (bijvoorbeeld massamediacampagnes);
- *selectieve* preventieve interventies gericht op bevolkingsgroepen die een verhoogd risico hebben om een psychische stoornis te ontwikkelen omdat zij aan risicofactoren zijn blootgesteld (bijvoorbeeld ondersteuningsgroepen voor weduwen);
- *geïndiceerde* preventieve interventies gericht op mensen met milde (beginnende) klachten die nog niet voldoen aan de officiële DSM-IV-criteria voor die stoornis.

Geïndiceerde preventie probeert het ontstaan van nieuwe stoor-

gebruikelijke zorggroep naar 0,12 (10 van 86) in de groep die het stapsgewijze zorgprogramma aangeboden had gekregen (RR 0,49; 95%-BI 0,24-0,98).

Conclusie Geïndiceerde stapsgewijze preventie van depressie en angst bij ouderen halveerde het risico op het ontwikkelen van deze stoornissen. Dit onderzoek werd gefinancierd door ZonMw (2620.0003).

Afdeling Huisartsgeneeskunde, EMGO Institute of Health and Care Research, VU Medisch Centrum, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam: P.J. van 't Veer-Tazelaar, wetenschappelijk onderzoeker; dr. H.W.J. van Marwijk, huisarts en universitair hoofddocent Huisartsgeneeskunde; dr. H.P.J. van Hout, universitair hoofddocent Huisartsgeneeskunde; prof.dr. H.E. van der Horst, hoogleraar Huisartsgeneeskunde. Afdeling Klinische Psychologie: prof.dr. P. Cuijpers, hoogleraar Klinische psychologie; prof.dr. F. Smit, hoogleraar Evidence based psychologie. Afdeling Psychiatrie/GGZ InGeest: dr. P. van Oppen, universitair hoofddocent; prof.dr. A.T.F. Beekman, hoogleraar Psychiatrie.

Correspondentieadres: pj.vantveer@vumc.nl

Belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van Van 't Veer-Tazelaar PJ, Van Marwijk HWJ, Van Oppen P, Van Hout HPJ, Van der Horst HE, Cuijpers P, Smit F, Beekman ATF. Stepped-care prevention of anxiety and depression in late life: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:297-304. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Wat is bekend?

- ▶ Depressieve en angstklachten bij ouderen zijn de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van een depressie- of angststoornis.
- ▶ Met het behandelen van deze klachten, als men ze al signaleert, sorteert men over het algemeen weinig effect.

Wat is nieuw?

- ▶ Geïndiceerde stapsgewijze preventie van depressie en angst bij ouderen halveerde het risico op het ontwikkelen van deze stoornissen.
- ▶ Dit is een van de eerste onderzoeken die aantonen dat geïndiceerde preventie (bij klachten zonder stoornis) van depressie en angst effectief is. Dat is een belangrijke ontwikkeling voor de praktijk.

nissen tegen te gaan of te vertragen, en kan bovendien de ernst van symptomen verminderen en de periode verkorten waarin men met die milde klachten kampt. Van de drie soorten preventieve interventies lijkt de geïndiceerde preventie het meest op de conventionele behandeling. Mensen met deze subklinische stoornissen lopen een groot risico om een volwaardige angst- of depressieve stoornis te ontwikkelen.¹¹⁻¹⁴ Geïndiceerde preventieonderzoeken bij mensen met klachten maar nog geen stoornis laten ongeveer een reductie van 30% zien in depressie- en angstincidentie^{15,16}

De interventie in het hier gepresenteerde onderzoek is aangeboden in de vorm van een stapsgewijs zorgprogramma.^{17,18} Hoewel stapsgewijze zorg vanuit klinisch en economisch perspectief een logische benadering lijkt, is deze aanpak nog weinig onderzocht. Wij zochten een antwoord op de vraag of een stapsgewijs zorgprogramma effectiever is dan de gebruikelijke zorg.

Methodie

Onderzoeksopzet

We voerden een pragmatische, gerandomiseerde klinische trial uit in twee parallele groepen. De interventie moest flexibel zijn en goed aansluiten bij de praktijk. Deelnemers aan het programma waren vrij om de aangeboden interventie geheel of gedeeltelijk te doorlopen. Een onafhankelijke statisticus verdeelde de deelnemers at random over de interventie- en de controlegroep. Onafhankelijke interviewers beoordeelden de primaire uitkomstmaat, de cumulatieve incidentie na twaalf maanden van een angststoornis zoals in de DSM-IV omschreven (paniekstoornis, agorafobie, sociale fobie en gegeneraliseerde angst) of een depressieve stoornis. Dat deden ze aan de hand van het *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI), dat bij zes en twaalf maanden werd afgenomen. Het Medisch Ethisch Comité van het VU Medisch Centrum heeft het onderzoeksprotocol goedgekeurd.

Selectie van deelnemers

Voor dit onderzoek kwamen patiënten in aanmerking die 75 jaar en ouder waren, die een score hadden van 16 of hoger op de vra-

genlijst van de *Centre for Epidemiologic Studies Depression scale* (CES-D) en die de afgelopen 12 maanden op grond van de DSM-IV-criteria geen angst- of depressiestoornis hadden. Dit laatste bepaalden we aan de hand van afname van het zogenaamde MINI-interview. Verder mocht er geen sprake zijn van ernstige cognitieve beperkingen.¹⁹ De CES-D-vragenlijst verzonden we als onderdeel van een uitgebreidere vragenlijst van het zogenaamde PIKO-project (Preventieve Interventie voor Kwetsbare Ouderen) naar 5207 ouderen. Deze stonden geregistreerd in 33 huisartspraktijken in West-Friesland. Van deze groep voltooiden 2850 ouderen (54,7%) de CES-D, wat resulteerde in 886 ouderen met CES-D-scores van 16 of hoger.²⁰ Uit deze 886 personen selecteerden we willekeurig 325 individuen, die we vervolgens benaderden. Uitgaande van 50% uitval zouden we nog genoeg deelnemers per groep hebben om een verschil van 25% aan te kunnen tonen in de cumulatieve incidentie van angst- en depressieve stoornissen in het eerste jaar. Van de 325 individuen voldeden 105 (67,7%) niet aan de inclusiecriteria en 50 (32,3%) trokken voorafgaand aan randomisatie hun toestemming in. De resterende 170 ouderen (52,3%) werden gerandomiseerd (*figuur 1*). Randomisatie vond dus plaats nadat deze 170 ouderen tweemaal – met enkele maanden daartussenin – een verhoogde CES-D-score hadden vertoond en bovendien tegelijk met de tweede CES-D-meting een negatieve MINI-uitslag hadden. We besloten dat stap 1, de periode van *watchful waiting*, hiermee voorafgaand aan de randomisatie had plaatsgevonden.

Interventie

In het oorspronkelijke artikel beschrijven we de details van de interventie.²¹

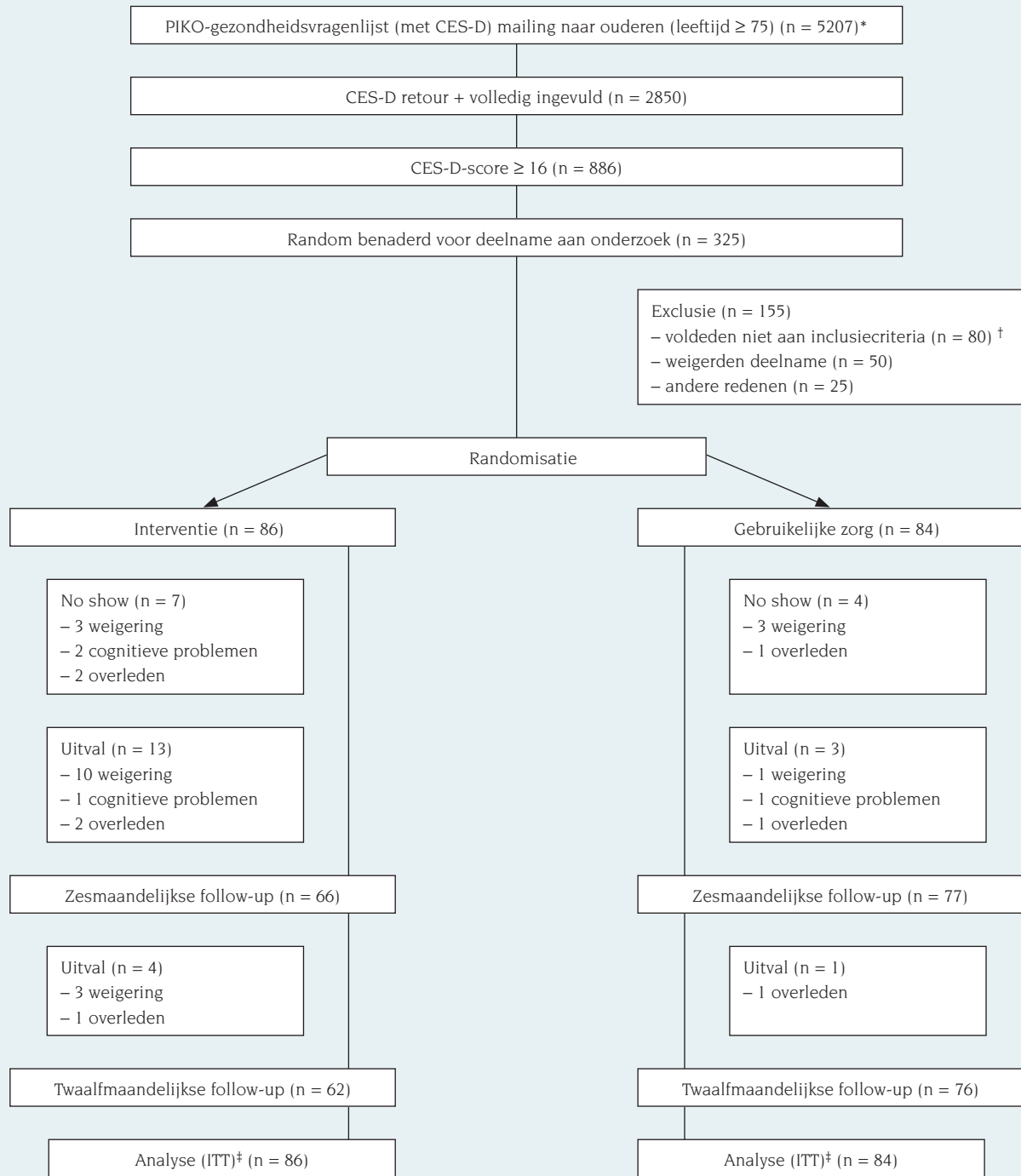
Het stapsgewijze zorgprogramma bestond uit vier stappen die elk ongeveer drie maanden duurden.

Stap 1: actief volgen. We verzochten deelnemers met een minimum CES-D-score van 16 om na drie maanden een tweede CES-D-vragenlijst in te vullen. Deze eerste drie maanden vormden een periode van 'watchful waiting'. Symptomen verdwijnen in veel gevallen spontaan. Als de tweede meting een score op of boven het afkappunt gaf, lieten we bij de deelnemer het MINI diagnostisch interview afnemen. Bij afwezigheid van een depressieve of angststoornis (dat wil zeggen een negatief MINI-resultaat) was bij de deelnemer sprake van depressie of angst op subklinisch niveau.

We boden de acties in de volgende stappen aan deelnemers aan als zij ononderbroken depressieve en angstsymptomen vertoonden (CES-D-score van ≥ 16), zoals gemeten bij elk begin van de volgende drie maanden.

Stap 2: op cognitieve gedragstherapie gebaseerde bibliotherapie. We benaderden de deelnemers telefonisch, waarbij we de interventie uitlegden. Vervolgens bezocht een thuiszorgverpleegkundige de deelnemers, die hen een folder overhandigde met informatie over milde depressie en angst, en eenvoudige tips om daarmee te leren omgaan. Tijdens een volgend bezoek boden we de deelnemers een zelfhulp cursus aan (gebaseerd op Lewinsohns cursus *Coping With Depression*).²²⁻²⁴

Figuur 1 Stroomdiagram van deelnemers aan het onderzoek



* PIKO = Preventieve Interventie Kwetsbare Ouderen

† MINI-interview met een positieve uitslag en/of cognitieve problematiek

‡ ITT = Intention To Treat

Stap 3: op cognitieve gedragstherapie gebaseerde Problem Solving Treatment. Hierbij kregen de deelnemers Problem Solving Treatment (PST), een korte cognitieve gedragsinterventie die helpt bij het opbouwen van praktische vaardigheden. Verpleegkundigen hielpen deelnemers met het aanleren van probleemoplossingsvaardigheden. Stap 4: verwijzing naar huisarts voor eventuele medicatie. Deelnemers bij wie na de voorgaande stappen nog steeds sprake was van een ver-

hoogde CES-D, benaderden we telefonisch met het advies om in overleg met de huisarts met medicatie te starten (dat wil zeggen antidepressiva of anxiolytica).

Naast de CES-D-waarde die elke drie maanden bepalend was voor de eventuele voortgang van de deelnemer naar de volgende stap, was bij zes en twaalf maanden ook de MINI-uitslag van belang. Degenen die na zes of twaalf maanden een DSM-IV-depressie of

-angststoornis bleken te hebben ontwikkeld (de belangrijkste primaire uitkomstmaat, vastgesteld aan de hand van het MINI diagnostisch interview), verwezen we door naar hun huisarts.

Controlegroep

De deelnemers in de controlegroep hadden onbeperkte toegang tot de gebruikelijke zorg voor hun depressie- of angstproblematiek. We registreerden hun gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen (met inbegrip van medicijngebruik).

Meetmethoden

Om subklinische depressie en angst te signaleren namen we bij aanvang van het onderzoek en na drie, zes, negen en twaalf maanden de CES-D af. Deze vragenlijst bestaat uit twintig vragen met een scorespreiding van 0 tot 60.^{25,26} Een minimumscore van 16 wijst op de aanwezigheid van klinisch significante depressieve symptomen. De CES-D is ook geschikt voor het signaleren van angstsymptomatologie.²⁶

Bij aanvang van het onderzoek en op meetmoment zes en twaalf maanden namen interviewers het MINI diagnostisch interview af. De MINI is een kort gestructureerd diagnostisch interview voor het vaststellen van psychiatrische stoornissen zoals omschreven in de DSM-IV en de ICD-10.^{27,28} De speciaal getrainde interviewers waren 'blind' voor de randomisatiestatus van de deelnemers.

Statistische analyse

We voerden de analyses uit in overeenstemming met het *intention-to-treat*-principe en analyseerden alle deelnemers in de groep waaraan ze door middel van randomisatie waren toegewezen. De analyses deden we met behulp van een softwareprogramma (Stata versie 8.2). Daarbij beschreven we eerst de kenmerken van beide groepen bij aanvang van het onderzoek (tabel 1). De *intention-to-treat*-benadering vereist dat we de gegevensanalyses baseren op alle deelnemers en bijgevolg moesten we de ontbrekende observaties door de meest waarschijnlijke waarden vervangen (imputatie), rekening houdend met het mechanisme waardoor de ontbrekende waarden waren ontstaan. Daarvoor moesten we de voorspellers van zowel uitkomst als uitval identificeren. Om de vereiste voorspelde waarden te verkrijgen gebruikten we de statistisch significante voorspellers in een regressie-imputatie (zoals uitgevoerd in Stata). Als gevoeligheidsanalyse gebruikten we ook twee andere imputatiestrategieën. Het oorspronkelijke

artikel bevat een volledige beschrijving van de statistische analyses. Tot slot pasten we een 'worst case-scenario' toe en vervingen we ontbrekende scores met scores die erop wezen dat zich een depressieve of angststoornis had ontwikkeld. Dit was de meest conservatieve aanpak met betrekking tot ontbrekende eindpunten.

Vervolgens testten we de hypothese dat de interventie succesvoller is dan de gebruikelijke zorg in het verminderen van het risico op het ontwikkelen van een depressie of angststoornis. Daartoe verrichtten we een logistische regressieanalyse om de *oddsratio* (OR) te verkrijgen. Deze OR beschrijft de vermindering van het risico op het ontwikkelen van een depressie of angststoornis in de interventiegroep (op grond van MINI/DSM-IV), in vergelijking met de controlegroep. De superioriteit van de interventie blijkt als de OR beneden de 1 daalt (wat wijst op een risicovermindering) en is significant bij $p < 0,05$, tweezijdig. Voor elk van de verschillende imputatiestrategieën voerden we deze analyse drie keer uit. Om de robuustheid van de bevindingen te meten voerden we ook een poissonregressieanalyse uit om de *incidence rate ratio* (IRR) te verkrijgen en herhaalden we de toetsing van de hypothese onder deze modelspecificatie.

Ten slotte stelden we in navolging van de CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) richtlijn ook het *number needed to treat* (NNT) vast.

Om het effect van de interventie te achterhalen op de verschillende CES-D-scores die in het eerste jaar gemeten waren, evalueerden we voor elk van de meetmomenten de groep maal tijdsinteracties (3, 6, 9, en 12 maanden) op CES-D-scores.

Resultaten

Stroomschema

Uiteindelijk wezen we 170 ouderen door randomisatie toe aan de interventiegroep ($n = 86$) of de controlegroep ($n = 84$) (figuur 1).

Deelnemerkenmerken bij aanvang

De deelnemers waren hoofdzakelijk vrouwen (73,5%) en hadden een gemiddelde leeftijd (sd) van 81,4 (3,7) jaar (tabel 1). Vijftig deelnemers (29,4%) waren getrouwd of woonden samen met een partner en 27,1% had meer onderwijs genoten dan alleen lagere school. Bijna de helft had meer dan 2 chronische lichamelijke ziekten (zoals ischemische hartkwaal en artritis). Bij aanvang van het onderzoek was de gemiddelde CES-D-score 21,6 (sd 5,1).

Tabel 1 Deelnemerskenmerken direct na inclusie

	Interventie (n = 86)	%	Gebruikelijke zorg (n = 84)	%	Totaal (n = 170)	%
Vrouwelijk geslacht	60	69,8	65	77,4	125	73,5
Leeftijd, gemiddelde (sd)	81,8 (3,8)		81,1 (3,5)		81,4 (3,7)	
Gehuwd/samenwonend	26	30,2	24	28,6	50	29,4
Onderwijs na lagere school	24	27,9	22	26,2	46	27,1
Woonachtig in dorp (< 10.000 inwoners)	36	41,9	39	46,4	75	44,1
Aantal chronische ziekten (> 2)	36	41,9	45	53,6	81	47,7
CES-D-score, gemiddelde (sd)*	21,2 (5,0)		22,1 (5,2)		21,6 (5,1)	

* CES-D, Centre for Epidemiologic Studies Depression scale
sd = standaarddeviatie

Uitvalanalyse

Uitval was niet geassocieerd met kenmerken van deelnemers zoals die waren gemeten bij aanvang van het onderzoek. Uitval bleek wel verband te houden met de randomisatiestatus en dan vooral met het feit of men deel uitmaakte van de interventiegroep ($\chi^2 = 9,398$, $p = 0,002$) (figuur 1).

Uitkomsten

In de interventiegroep ontwikkelden 10 van de 86 deelnemers (11,6%) een depressie of angststoornis – een gunstiger uitkomst dan in de controlegroep, waar het om 20 van de 84 deelnemers (23,8%) ging. Dit resulteerde in een relatief risico van 0,49 (95%-BI 0,24-0,98). De interventie reduceerde de kans op het ontwikkelen van een depressie of angststoornis met 57,9% (OR 0,42; 95%-BI 0,18-0,96). Om de robuustheid van deze uitkomst te bepalen herhaalden we de eerste analyse, ditmaal gebaseerd op multiële imputatie. Dit resulteerde in een OR van 0,34 (95%-BI 0,20-0,61), die statistisch significant was (SE = 0,252; $t = 4,227$; $p < 0,001$). De 'worst-case'-analyse liet een OR zien van 1,19 (95%-BI 0,63-2,23). We herhaalden de eerste analyse opnieuw, maar deze keer gebruikten we een zogenaamde poissonregressieanalyse. We verkregen een IRR van 0,47, wat opnieuw bevestigde dat het risico op het ontwikkelen van een depressie of angststoornis dankzij de interventie meer dan gehalveerd was. De IRR had een 95%-BI van 0,22-1,00 en was significant (SE = 0,181; $z = -1,97$; $p = 0,049$). De NNT was $1/0,122 = 8,2$. Het ontwikkelen van een volwaardige depressie of angststoornis werd uitgesteld of voorkomen bij 1 van elke 8 mensen die de interventie ontvingen, vergeleken met gebruikelijke zorg.

Gebruikelijke zorg

Tijdens het eerste jaar van het onderzoek gebruikten 23 deelnemers in de controlegroep antidepressiva, anxiolytica en/of sedativa, versus 28 in de interventiegroep. Dit verschil was niet significant ($p = 0,28$).

Aanvaardbaarheid

Om een indruk van de aanvaardbaarheid van de interventie te verkrijgen, onderzochten wij 'no shows' (uitval meteen bij aanvang), uitval na aanvang van het onderzoek (figuur 1) en de mate waarin de deelnemers de diverse interventieonderdelen actief oppakten.

Bij aanvang van het onderzoek verkozen 7 van 86 interventiedeelnemers en 4 van de 84 controledelnemers om alsnog af te zien van deelname. Zij vallen in de categorie 'no shows'. Vervolgens onderzochten we de uitvalverhouding in beide condities van de mensen die wel gestart waren met deelname aan het onderzoek. Gedurende de eerste 6 onderzoeksmaanden zagen we een uitval van 13 ouderen in de interventiegroep (van wie 10 weigeraars) en 3 in de controlegroep. In het tweede semester constateerden we een uitval van respectievelijk 4 en 1. Uitval kwam significant vaker voor in de interventiegroep ($p = 0,009$, two tailed Fisher exact test) (figuur 1). In de interventiegroep overleden 3 van de 79

actieve deelnemers en in de controlegroep stierven 2 van de 80 actieve deelnemers. De mortaliteit was niet gerelateerd aan een van beide condities ($p = 0,99$, two tailed Fisher exact test).

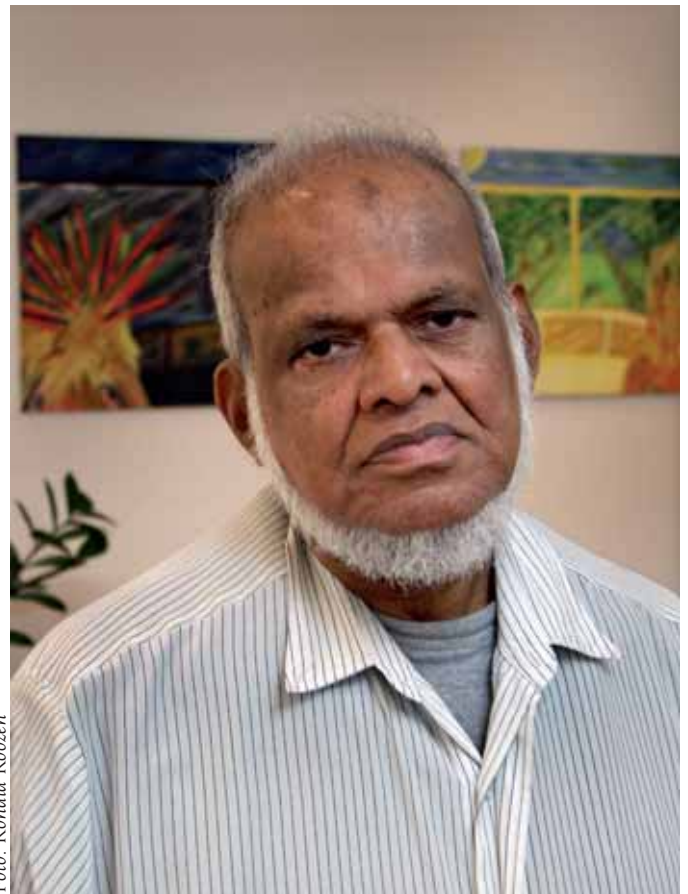


Foto: Ronald Roozen

Beschouwing

Dit onderzoek liet zien dat een geïndiceerde stapsgewijze interventie ter preventie van een depressie en angststoornissen bij mensen van 75 jaar en ouder de cumulatieve incidentie van depressie en angst halveerde, vergeleken met gebruikelijke zorg. Naast een aantal beperkingen kent dit onderzoek verschillende sterke punten. De onderzoeksprocedure identificeerde een aantal bejaarde individuen met depressieve en angstsymptomen die gewoonlijk niet door henzelf of hun huisartsen als zodanig worden gediagnosticeerd. Het screenen van ouderen in de eerste lijn kan de opsporing verbeteren. Verder sloot het onderzoek sterk aan bij een bewezen effectief Amerikaans onderzoek, het *Improving Mood: Promoting Access to Collaborative Care Treatment* (IMPACT) onderzoek,¹⁸ waarbij de nadruk ligt op het geven van informatie en de mogelijkheid om een kortdurende psychotherapeutische behandeling te volgen, dan wel later farmacotherapie te bespreken. Een ander sterk punt van onze interventie is dat hij zich ook op angst richtte. Dit is vooral relevant in het licht van de hoge comorbiditeit van stemmingsstoornissen en angststoornissen bij ouderen.

Een beperking van de onderzoeksopzet is dat het moeilijk is om de specifieke bijdragen van elk van de elementen van het stapsgewijze ondersteuningsprogramma te beoordelen. In de analyse behandelden we de interventie als een geheel. Het zou een vol-

ledig andere onderzoeksopzet hebben vereist om het interventieprogramma op te delen in afzonderlijk te analyseren onderdelen. Een andere beperking betreft de differentiële uitval. Deze is van belang omdat ze er op kan wijzen dat de interventie van sommige deelnemers een extra inspanning vergde, ook al spraken anderen hun waardering uit voor de interventie. Het is mogelijk dat de differentiële uitval ook de resultaten van het onderzoek heeft beïnvloed. Daarom baseerden we de uitvoering van de ITT-analyse op drie verschillende imputatietechnieken, waarbij we sterk overeenkomende resultaten vonden, wat de robuustheid van de bevindingen onderstreept.

Alleen uit follow-upbeoordelingen op de lange termijn zal blijken of deze interventie de ontwikkeling van een psychische stoornis voorkomt of slechts vertraagt. Gezien de vaak chronische aard van angstklachten en depressieve stoornissen is het realistischer om te veronderstellen dat we die ontwikkeling eerder vertraagd dan voorkomen hebben.²⁹ Elke vertraging in de ontwikkeling van ernstige psychische stoornissen is echter al winst, niet alleen voor de patiënt, maar ook voor diens familie.¹⁶

Literatuur

- 1 Beekman AT, De Beurs E, Van Balkom AJ, Deeg DJ, Van Dyck R, Van Tilburg W. Anxiety and depression in later life: Co-occurrence and communality of risk factors. *Am J Psychiatry* 2000;157:89-95.
- 2 Reynolds CF III, Kupfer DJ. Depression and aging: a look to the future. *Psychiatr Serv* 1999;50:1167-72.
- 3 De Beurs E, Beekman A, Geerlings S, Deeg D, Van Dyck R, Van Tilburg W. On becoming depressed or anxious in late life: similar vulnerability factors but different effects of stressful life events. *Br J Psychiatry* 2001;179:426-31.
- 4 Diefenbach GJ, Goethe J. Clinical interventions for late-life anxious depression. *Clin Interv Aging* 2006;1:41-50.
- 5 Pinquart M, Duberstein PR, Lyness JM. Treatments for later-life depressive conditions: a meta-analytic comparison of pharmacotherapy and psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2006;163:1493-1501.
- 6 Andrews G, Issakidis C, Sanderson K, Corry J, Lapsley H. Utilising survey data to inform public policy: comparison of the cost-effectiveness of treatment of ten mental disorders. *Br J Psychiatry* 2004;184:526-33.
- 7 Chisholm D, Sanderson K, Ayuso-Mateos JL, Saxena S. Reducing the global burden of depression: population-level analysis of intervention cost-effectiveness in 14 world regions. *Br J Psychiatry* 2004;184:393-403.
- 8 Wisniewski SR, Fava M, Trivedi MH, Thase ME, Warden D, Niederehe G, et al. Acceptability of second-step treatments to depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2007;164:753-60.
- 9 Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
- 10 Mrazek P, Haggerty RJ. Reducing risks for mental disorders. Washington DC: National Academy Press, 1994.
- 11 Smit F, Ederveen A, Cuijpers P, Deeg D, Beekman A. Opportunities for cost-effective prevention of late-life depression: an epidemiological approach. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:290-6.
- 12 Smit F, Comijs H, Schoevers R, Cuijpers P, Deeg D, Beekman A. Target groups for the prevention of late-life anxiety. *Br J Psychiatry* 2007;190:428-34.
- 13 Schoevers RA, Smit F, Deeg DJ, Cuijpers P, Dekker J, Van Tilburg W, et al. Prevention of late-life depression in primary care: do we know where to begin? *Am J Psychiatry* 2006;163:1611-21.
- 14 Cole MG. Brief interventions to prevent depression in older subjects: a systematic review of feasibility and effectiveness. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:435-43.
- 15 Cuijpers P, Van Straten A, Smit F. Preventing the incidence of new cases of mental disorders: a meta-analytic review. *J Nerv Ment Dis* 2005;193:119-25.
- 16 Cuijpers P, Van Straten A, Smit F, Mihalopoulos C, Beekman A. Preventing the onset of depressive disorders: a meta-analytic review of psychological interventions. *Am J Psychiatry* 2008;165:1272-80.
- 17 Haaga DA. Introduction to the special section on stepped care models in psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:547-8.
- 18 Hunkeler EM, Katon W, Tang L, Williams JW Jr, Kroenke K, Lin EH, et al. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. *BMJ* 2006;332:259-63.
- 19 Jansen AP, Van Hout HP, Van Marwijk HW, Nijpels G, De Bruijne MC, Bosmans JE, et al. (Cost)-effectiveness of case-management by district nurses among primary informal caregivers of older adults with dementia symptoms and the older adults who receive informal care: design of a randomized controlled trial [ISRCTN83135728]. *BMC Public Health* 2005;5:133.
- 20 Van 't Veer-Tazelaar PJ, Van Marwijk HW, Jansen AP, Rijmen F, Kostense PJ, Van Oppen P, et al. Depression in old age (75+), the PIKO study. *J Affect Disord* 2007;106:295-9.
- 21 Van 't Veer-Tazelaar PJ, Van Marwijk HW, Van Oppen P, Van Hout HP, Van der Horst HE, Cuijpers P, et al. Stepped-care prevention of anxiety and depression in late life: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:297-304.
- 22 Antonuccio DO, Steinmetz JL, Lewinsohn PM, Teri L. The Coping with Depression course: A psychoeducational intervention for unipolar depression. Eugene, Oregon: Castalia Publishing Company, 1984.
- 23 Haringsma R, Engels GI, Cuijpers P, Spinhoven P. Effectiveness of the Coping With Depression (CWD) course for older adults provided by the community-based mental health care system in the Netherlands: a randomized controlled field trial. *Int Psychogeriatr* 2006;18:307-25.
- 24 Cuijpers P. A psycho-educational approach to the treatment of depression: a meta-analysis of Lewinsohn's 'Coping with Depression' course. *Behav Ther* 1998;29:521-33.
- 25 Radloff LS, Teri L. Use of the Center for Epidemiological Studies-Depression Scale with older adults. *Clin Gerontol* 1986;5:119-36.
- 26 Breslau N. Depressive symptoms, major depression, and generalized anxiety: a comparison of self-reports on CES-D and results from diagnostic interviews. *Psychiatry Res* 1985;15:219-29.
- 27 Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33.
- 28 Pinninti NR, Madison H, Musser E, Rissmiller D. MINI International Neuropsychiatric Schedule: clinical utility and patient acceptance. *Eur Psychiatry* 2003;18:361-4.
- 29 Rovner BW, Casten RJ, Hegel MT, Leiby BE, Tasman WS. Preventing depression in age-related macular degeneration. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:886-92.