

VU Research Portal

Keeping the clouds away

Biesheuvel-Leliefeld, K.E.M.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Biesheuvel-Leliefeld, K. E. M. (2016). *Keeping the clouds away: Prevention of relapse and recurrence in major depressive disorder*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

Samenvatting

R1
R2
R3
R4
R5
R6
R7
R8
R9
R10
R11
R12
R13
R14
R15
R16
R17
R18
R19
R20
R21
R22
R23
R24
R25
R26
R27
R28
R29
R30
R31
R32
R33
R34
R35
R36
R37
R38
R39

Depressie komt veel voor en is een van de meest invaliderende aandoeningen met een negatieve invloed op vele aspecten van het dagelijkse leven. Na herstel is de kans op terugval groot. De kans op het krijgen van een nieuwe depressie neemt bij elke episode toe; na 3 episodes is die kans maar liefst 90%. Ook tussen depressieve episodes door ervaren patiënten vaak depressieve klachten. Depressie kan daarom beter als een potentieel chronisch, levenslang probleem worden beschouwd in plaats van als een eenmalige gebeurtenis. Vanwege het chronische karakter is depressie, na lage rugpijn, wereldwijd zelfs de grootste veroorzaker van ziekte last (de totale hoeveelheid schade en/of ongemak als gevolg van een ziekte). Het behandelen van depressies in Nederland kost bijna een miljard euro per jaar. Alle spelers in de geestelijke gezondheidszorg (zoals zorgverleners, beleidsmakers, onderzoekers en zorgverzekeraars) zijn zich inmiddels bewust van de enorme ziekte last en de hoge kosten die met het chronische, terugkerende karakter van depressie gepaard gaan. Zij vragen zich voortdurend af hoe de zorg voor mensen met terugkerende depressies het beste kan worden ingericht; hoe de juiste zorg, op de juiste plek, op het juiste moment, aan de juiste patiënt en tegen aanvaardbare kosten kan worden aangeboden. Vast staat dat het onderbreken van het repeterende ritme van depressie cruciaal is om de ziekte last te beperken. Het voorkómen van terugval na herstel staat daarbij centraal. Op dit moment wordt in richtlijnen in eerste instantie geadviseerd om na herstel langdurig antidepressiva te gebruiken om terugval te voorkómen. Het langdurig gebruik van antidepressiva heeft echter vaak niet de voorkeur van patiënten, onder meer vanwege bijwerkingen en de daaruit voortvloeiende, gebrekkige therapietrouw. Onderzoek wijst uit dat psychologische interventies óók effectief kunnen zijn in het voorkómen van terugval.

Bij aanvang van dit onderzoek waren er belangrijke kennis-hiaten met betrekking tot depressie en het voorkómen van terugval door middel van psychologische interventies. In dit proefschrift proberen we een aantal van deze kennishiaten te dichten door antwoorden te formuleren op de volgende onderzoeksvragen:

- 1) Wat is de ziekte last van terugkerende depressies in vergelijking met eenmalige depressies?
- 2) Wat is de effectiviteit van bestaande psychologische interventies in vergelijking met gebruikelijke zorg en het continueren van antidepressiva, wat betreft het voorkómen van terugval in een depressie?
- 3) Wat is de kosteneffectiviteit van bestaande psychologische interventies in vergelijking met gebruikelijke zorg, wat betreft het voorkómen van terugval in een depressie?
- 4) Wat is de (kosten)effectiviteit van een minimaal begeleide zelfhulpinterventie in de eerste lijn in vergelijking met gebruikelijke zorg, wat betreft het voorkómen van terugval in een depressie?

R1 In **Hoofdstuk 2 (onderzoeksvraag 1)** gaan we in op de ziektelast van eenmalige en
R2 terugkerende depressies in Nederland. We bekeken de ziektelast zowel vanuit een
R3 individueel perspectief als vanuit een populatie perspectief. Vanuit individueel perspectief
R4 werd de ziektelast voor de individuele depressieve patiënt vastgesteld (ziektelast=
R5 ziektegewicht * ziekteduur) terwijl vanuit populatieperspectief de ziektelast voor de totale
R6 groep mensen met depressies werd vastgesteld (ziektelast= ziektegewicht * ziekteduur*
R7 aantal patiënten met een terugkerende depressies). Voor deze studie hebben we gebruik
R8 gemaakt van de gegevens uit de eerste meting van de tweede 'Netherlands-Mental-
R9 Health-Survey-and-Incidence-Study' (NEMESIS 2-studie; n=6.646; eenmalige depressieve
R10 episode n=115; terugkerende episode, n=246). We stelden vast dat vanuit individueel
R11 perspectief een eenmalige depressie de zwaarste ziektelast veroorzaakt. Echter, vanuit
R12 populatieperspectief veroorzaken de terugkerende depressies de grootste ziektelast. Deze
R13 bevindingen veranderden niet na correctie voor co-morbiditeit, d.w.z. voor aandoeningen
R14 die patiënten naast hun terugkerende depressie konden hebben zoals een angststoornis.
R15 Op basis van deze resultaten kunnen zorgverleners (die de belangen van een individuele
R16 patiënt centraal stellen) concluderen dat ze maximaal moeten inzetten op het voorkómen-
R17 of behandelen van een eenmalige depressieve episode. Echter, omdat terugval in een
R18 depressie zoveel voorkomt, kunnen beleidsmakers (die de belangen van grotere groepen
R19 binnen de gezondheidszorg centraal stellen) zich afvragen hoe ze de ziektelast voor
R20 terugkerende depressies het beste kunnen aanpakken. We concludeerden dat het belangrijk
R21 is om een verschil te maken tussen ziektelast vanuit individueel en populatieperspectief om
R22 misverstanden tussen zorgverleners en beleidsmakers te voorkómen met betrekking tot de
R23 allocatie van (schaarse) middelen.

R25 In **Hoofdstuk 3 (onderzoeksvraag 2)** stellen we onszelf de vraag welke psychologische
R26 interventies zijn beschreven, die zich richten op het voorkómen van depressies bij mensen
R27 die minimaal 2 depressieve episodes hebben doorgemaakt. We geven een overzicht van de
R28 resultaten van bestaande gerandomiseerde en gecontroleerde studies tot en met mei 2014.
R29 De psychologische interventies werden vergeleken met gebruikelijke zorg en/of het gebruik
R30 van antidepressiva. We voerden een systematische zoekstrategie uit in de elektronische
R31 databases van Medline, Psychinfo, CINAHL, Embase en Cochrane. Studies werden
R32 geïncludeerd op basis van vooraf gedefinieerde selectiecriteria. De kwaliteit van de studies
R33 werd beoordeeld met behulp van een scoringslijst. Er werden 25 studies geïncludeerd met
R34 in totaal 2.055 deelnemers. De psychologische interventies waren gebaseerd op cognitieve
R35 (gedrags-) therapie (C(B)T), interpersoonlijke therapie (IPT) en op mindfulness gebaseerde
R36 cognitieve therapie (MBCT). We vonden dat preventieve psychologische interventies
R37 het risico op terugval in een depressie significant méér verlagen dan gebruikelijke zorg
R38 (RR=0.64) en het gebruik van antidepressiva (RR=0.83) over een periode van twee jaar.

Bovendien stelden we vast dat het preventieve effect van een psychologische interventie groter is wanneer deze interventie direct volgt op een behandeling in de acute fase van de depressie.

In **Hoofdstuk 4 (onderzoeksvraag 3)** onderzoeken we of het additioneel aanbieden van preventieve psychologische interventies de kosteneffectiviteit van het bestaande Nederlandse gezondheidszorgsysteem voor terugkerende depressie verbetert. We gebruikten daarvoor een economisch model dat is ontwikkeld aan het Trimbos Instituut. Met het model is het mogelijk de Return on Investment (ROI) van een bepaalde interventie te bepalen. De ROI staat daarbij voor het rendement van de investering in een preventieve psychologische interventie. Voor de effectiviteit van de psychologische interventies maakten we gebruik van de resultaten uit Hoofdstuk 3. Andere aannames voor het model staan in Hoofdstuk 4 in detail beschreven. Als basisscenario gebruikten we gebruikelijke zorg die exact volgens de Nederlandse richtlijnen voor (terugkerende) depressie wordt toegepast, de ‘optimale gebruikelijke zorg’. Dit basisscenario vergeleken we met 4 andere scenario’s in termen van kosteneffectiviteit: 1) basisscenario pluscognitieve (gedrags-) therapie, 2) basisscenario plus op mindfulness gebaseerde cognitieve therapie, 3) basisscenario plus interpersoonlijke therapie en 4) basisscenario plus een hypothetische, minimaal begeleide zelfhulpinterventie. Omdat de effectiviteit van de hypothetische, minimaal begeleide zelfhulpinterventie niet bekend was, bepaalden we de minimaal benodigde risicoreductie die nodig is om te kunnen concurreren met de psychologische interventie die de hoogste ROI scoorde. Onze studie laat zien dat door uitbreiding van het basisscenario met cognitieve (gedrags-) therapie of met op mindfulness gebaseerde cognitieve therapie de kosteneffectiviteit van ons gezondheidszorgsysteem voor terugkerende depressie kan verbeteren. Voor het behalen van de meest competitieve ROI, zou de minimaal begeleide zelfhulpinterventie moeten leiden tot een relatieve risicoreductie van 0.71. In een latere fase van het onderzoek hebben wij in een gerandomiseerde studie binnen de setting van de Nederlandse gezondheidszorg, de risicoreductie van deze zelfhulpinterventie geëvalueerd (Hoofdstuk 6).

Op basis van de voorgaande hoofdstukken kunnen we concluderen dat preventieve psychologische interventies zoals C(B)T en MBCT en een hypothetische zelfhulpinterventie een interessante rol kunnen spelen bij het voorkómen van terugval in een depressie. Immers, deze interventies blijken effectief en in theorie kosteneffectief. In **hoofdstuk 5** presenteren we het onderzoeksprotocol van een studie die we vervolgens uitvoerden om het effect van een psychologische interventie bij het voorkómen van terugval in een depressie te evalueren; de Parade-studie (Preventie-van-Recidiverende-Depressie in de Eerste Lijn).

De Parade-studie is een gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek met 2 groepen. Deelnemers in de controlegroep ontvingen gebruikelijke zorg (onder meer gebruik van

R1 antidepressiva, psychologische interventie of geen behandeling). Deelnemers in de
R2 interventiegroep ontvingen gebruikelijke zorg uitgebreid met een Preventieve Cognitieve
R3 Therapie (PCT). Geschikte deelnemers hadden een voorgeschiedenis met twee of
R4 meer depressieve episodes en waren op het moment van inclusie hersteld, vastgesteld
R5 door middel van een telefonisch diagnostisch interview. Het protocol beschrijft een
R6 gedetailleerde beschrijving van de overige inclusiecriteria waaraan deelnemers moesten
R7 voldoen. Deelnemers werden door middel van een selectieprocedure uit de databases van
R8 zowel huisartsenpraktijken als GGZ-instellingen geselecteerd. Randomisatie naar de twee
R9 onderzoeksgroepen vond plaats op patiënt-niveau. De follow-up was 12 maanden. Tijdens de
R10 follow-up werd bij de deelnemers na 6 en 12 maanden een uitgebreid telefonisch interview
R11 afgenomen om eventuele terugval naar een depressie vast te stellen. De onderzoekers die
R12 het interview afnamen wisten niet welke behandeling de deelnemer kreeg en deelnemers
R13 werd gevraagd de uitkomst van hun randomisatie niet te bespreken met de onderzoeker. De
R14 primaire uitkomstmaat was terugval in een depressie na 1 jaar. Secundaire uitkomstmaten
R15 waren depressieve symptomen, kwaliteit van leven (gemeten met de SF-12 en EQ-5D), co-
R16 morbide psychopathologie (zoals angst en somatisatie) en zelfredzaamheid.

R17 De Preventieve Cognitieve Interventie (PCT) bestond uit een zelfhulpinterventie met
R18 minimale begeleiding door een counsellor in de eerste lijn, genaamd 'Tussen dip en droom'.
R19 Bij aanvang van de interventie ontvingen deelnemers een zelfhulpboek met 8 hoofdstukken.
R20 Elke week kon de deelnemer een hoofdstuk bestuderen en bijbehorende opdrachten
R21 maken. In het protocol is een beschrijving van de inhoud van de PCT terg te vinden. De
R22 deelnemer had wekelijks telefonisch contact met de counsellor gedurende maximaal 15
R23 minuten. Dit kon zowel een praktijkondersteuner Geestelijke Gezondheidszorg (POH-GGZ)
R24 uit de huisartspraktijk zijn als een klinisch psycholoog, beiden getraind door een ervaren
R25 psycholoog die de interventie heeft ontwikkeld. De counsellor begeleidde de deelnemers
R26 door de 8 weken durende interventie door te sturen en te motiveren, zonder op de inhoud
R27 van de interventie in te gaan.

R28 Het aanbieden van een zelfhulpinterventie met minimale begeleiding in de eerste lijn
R29 leek om meerdere redenen interessant. Uit onderzoek blijkt dat zelfhulp in de acute fase
R30 van een depressie even effectief is als een individuele face-to-face interventie. Omdat ook
R31 uit onderzoek blijkt dat enige begeleiding bij psychologische interventies voor depressie
R32 noodzakelijk is voor het slagen ervan, werd een counsellor uit de eerste lijn ingeschakeld.
R33 Op deze manier hoefde geen beroep te worden gedaan op [schaarse] tweedelijns
R34 therapeuten. Verder sluit de inbedding van de zelfhulpinterventie in de eerste lijn goed
R35 aan bij het terugkerende, chronische karakter van depressie. Tenslotte ziet de huisarts veel
R36 patiënten met een depressie of met depressieve gevoelens. Tot nu toe was onbekend of een
R37 minimaal begeleide zelfhulpinterventie in de eerste lijn effectiever is dan de gebruikelijke
R38 zorg die vandaag de dag in de eerste lijn wordt geboden aan patiënten met terugkerende
R39 depressies.

In **Hoofdstuk 6 (onderzoeksvraag 4)** presenteren we de resultaten van de Parade-studie naar het effect van een minimaal begeleide psychologische zelfhulpinterventie. Er werden 248 patiënten geïncludeerd waarvan de helft naar de interventiegroep werd gerandomiseerd (n=124) en de andere helft naar de controlegroep (n=124). De zelfhulpinterventie zorgde voor minder terugval in een depressie vergeleken met gebruikelijke zorg na 1 jaar (respectievelijk 36% en 50%). Tevens werd in de interventiegroep na 1 jaar een afname in depressieve symptomen en toename in kwaliteit van leven gevonden (gemeten met de EQ-5D) in vergelijking met de controlegroep. De interventie had geen effect op co-morbide psychopathologie, zelfredzaamheid en kwaliteit van leven gemeten met de SF-12.

In **Hoofdstuk 7 (onderzoeksvraag 4)** rapporteren we de kosteneffectiviteit van de minimaal begeleide zelfhulpinterventie in vergelijking met gebruikelijke zorg over een periode van 1 jaar. Immers, wanneer een dergelijke interventie in de praktijk wordt geïmplementeerd, is het van belang om vast te stellen hoeveel schaarse middelen vrij moeten worden gemaakt die ook voor andere doeleinden zouden kunnen worden ingezet. We hebben de kosteneffectiviteit zowel vanuit maatschappelijk perspectief als vanuit gezondheidszorgperspectief berekend. Vanuit het perspectief van de gezondheidszorg worden alleen de gezondheidszorg-gerelateerde kosten meegenomen (zoals kosten van medicatie, bezoeken aan specialist of huisarts) terwijl het vanuit maatschappelijk perspectief relevant is om alle kosten mee te nemen in de analyses (zoals gezondheidszorg-gerelateerde kosten en kosten als gevolg van verminderde arbeidsproductiviteit). We vonden dat na 1 jaar de gemiddelde, totale maatschappelijke kosten in de interventiegroep €2.114,- euro hoger lagen dan in de controlegroep. De interventiegroep had met name meer kosten als gevolg van werkverzuim en bezoek aan specialisten. Wanneer we deze hogere kosten afzetten tegen het effect concluderen we dat de interventie niet kosteneffectief is. Deze conclusie gaat eveneens op wanneer de kosteneffectiviteit wordt vastgesteld vanuit het perspectief van de gezondheidszorg.

In **Hoofdstuk 8 (Discussie)** wordt tot slot een overzicht gegeven van de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift, gevolgd door een reflectie op deze bevindingen, een bespreking van methodologische kwesties en aanbevelingen voor verder onderzoek.

De resultaten van de Parade-studie bevestigen dat het risico op terugval na herstel op dit moment erg groot is. Maar liefst de helft van de deelnemers die gebruikelijke zorg ontving, viel binnen 1 jaar terug in een depressie.

De resultaten van ons literatuuronderzoek naar de effectiviteit van psychologische interventies sluiten aan bij eerder onderzoek dat aantoonde dat C(B)T en MBCT effectief zijn in het voorkomen van terugval. Echter, eerder onderzoek toont aan dat deze interventies alleen effectief zijn bij mensen die 4 of meer depressieve episodes hebben doorgemaakt.

R1 Op basis van onze resultaten, zowel die van het literatuuronderzoek als die van de Parade-
R2 studie, kunnen C(B)T en MBCT worden geadviseerd aan alle patiënten, ongeacht het aantal
R3 eerder doorgemaakte episodes.

R4 Het positieve resultaat met betrekking tot de kosteneffectiviteit van onze interventie dat
R5 we vonden met ons model (Hoofdstuk 4), komt niet overeen met het negatieve resultaat
R6 dat we vonden in de kosteneffectiviteitsanalyse in de Parade-studie (Hoofdstuk 7). Omdat
R7 onduidelijk is wat de oorzaak is van de hogere kosten in de interventiegroep ten opzichte
R8 van de controlegroep, is ook onduidelijk wat de oorzaak is van het verschil in resultaten
R9 tussen de twee studies.

R10 Het bleek ingewikkeld om patiënten met 2 of meer depressie te includeren in onze
R11 studie. Zo is het onmogelijk om in elektronische patiëntendossiers patiënten te selecteren
R12 die 2 of meer depressies hebben gehad en bovendien op dat moment depressievrij zijn. Er
R13 moest daarom een veel grotere groep aangeschreven worden dan alleen de patiënten die
R14 daadwerkelijk aan deze criteria voldeden. Daarnaast bleek tot onze verrassing het animo
R15 om mee te doen aan een onderzoek naar terugvalpreventie onder de potentieel geschikte
R16 deelnemers laag.

R17 Als aanbeveling voor verder onderzoek adviseren we om een langere follow-up duur
R18 te gebruiken dan de 12 maanden in onze studie. Alleen dan wordt duidelijk hoe het effect
R19 van de interventie zich ontwikkelt in de tijd en krijgen we meer grip op het verloop van de
R20 kosten. Ook zou het behandeldoel van de interventie kunnen worden aangepast; in plaats
R21 van het voorkómen van een terugval zouden doelen als werkhervatting of deelname aan
R22 maatschappelijke activiteiten (werk/sport) kunnen worden overwogen. Daarnaast zou er
R23 meer aandacht kunnen worden besteed aan de redenen voor potentiële deelnemers om wel
R24 of niet deel te nemen aan een onderzoek naar terugvalpreventie.

R26 **Tot slot**

R27 Dit proefschrift laat zien dat terugkerende depressies een grote ziektelast veroorzaken. Het
R28 trekt de belangrijke conclusie dat psychologische interventies een welkom alternatief kunnen
R29 zijn voor het langdurig gebruik van antidepressiva. Daarnaast blijkt een psychologische
R30 zelfhulpinterventie met minimale begeleiding in de eerste lijn effectief. Echter, de patiënten
R31 die in aanmerking kwamen voor terugvalpreventie konden moeilijk worden bereikt, bleken
R32 weinig gemotiveerd en de zelfhulpinterventie bleek in de praktijk niet kosteneffectief.

R33 Het beantwoorden van de vraag 'hoe de juiste zorg, op de juiste plek, op het juiste
R34 moment, aan de juiste patiënt en tegen aanvaardbare kosten' kan worden aangeboden, is
R35 nog niet beantwoord. Het voorkómen van terugval in een depressie ('Keeping the clouds
R36 away') is daarom een onderwerp dat de komende jaren voortdurend hoog op de agenda
R37 van zorgverleners, beleidsmakers, onderzoekers en zorgverzekeraars moet staan.