

# VU Research Portal

## Opportunities for optimizing the treatment of Insomnia Disorder

Dekker, K.

2020

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

### **citation for published version (APA)**

Dekker, K. (2020). *Opportunities for optimizing the treatment of Insomnia Disorder*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **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](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## SAMENVATTING

Slapeloosheid, of insomnie, is een veel voorkomende aandoening, die wordt gedefinieerd door aanhoudende nachtelijke slaapklasten - problemen met in slaap vallen of blijven - en verstoord functioneren overdag. Mensen die lijden aan slapeloosheid ervaren vaak beperkingen in veel aspecten van hun dagelijks functioneren, waaronder: geheugenproblemen, concentratieproblemen, verhoogde kans op het maken van fouten en ongevallen en hoofdpijn. Dit kan resulteren in hogere medische kosten en meer ziekteverzuim. Slapeloosheid legt daarmee een enorme last op de gezondheid en de maatschappij. Daarom is een adequate behandeling belangrijk. De aanbevolen behandeling voor slapeloosheid is cognitieve gedragstherapie voor insomnie (CGTI). Een groot aantal wetenschappelijke studies toont de effectiviteit ervan. Het remissiepercentage is echter slechts 56%, waarmee er ruimte voor verbetering is. Een andere groep behandelingen voor slapeloosheid, bekend als chronobiologische behandeling (CB), is veel minder bestudeerd, maar lijkt veelbelovend bij het verlichten van slapeloosheidsklachten, hetzij als een zelfstandige behandeling, hetzij gecombineerd met CGTI.

Wellicht is het vinden of combineren van nieuwe behandelprotocollen niet de enige mogelijkheid om de behandeling van slapeloosheid te verbeteren. Van persoonlijkheidskenmerken is aangetoond dat ze verband houden met slapeloosheid. Het blijft echter onduidelijk welke persoonlijkheidskenmerken het meest direct verband houden met welke slapeloosheidsklachten. Onderzoek naar deze associaties kan een deur openen naar een meer gepersonaliseerde behandeling van slapeloosheid.

Het proefschrift dat voor u ligt heeft als doel om kansen te identificeren om de behandeling van slapeloosheid te verbeteren en de effectiviteit ervan te optimaliseren. Om dit te doen, is onze focus driedig. Allereerst onderzoeken we verschillende vormen van behandeling voor slapeloosheid. We hebben een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) uitgevoerd die de relatieve effectiviteit van CGTI en drie vormen van CB (helder licht, fysieke activiteit en warme baden) of hun combinatie evalueert. Ten tweede richten we ons op individuele verschillen tussen mensen die lijden aan slapeloosheid, zoals persoonlijkheidskenmerken en subtypen van slapeloosheid, en hun relatie tot slapeloosheidssymptomen en behandelingseffecten. Door het inzicht te vergroten in hoe individuele verschillen van invloed kunnen zijn op hoe slapeloosheid zich voordoet en wordt beïnvloed door behandeling, effenen we de weg naar een meer gepersonaliseerde behandeling. Ten derde leggen we het belang uit van niet alleen te focussen op nachtelijke symptomen van slapeloosheid, maar ook op symptomen die zich overdag voordoen. Nachtelijke klachten van slapeloosheid zijn het onvermogen om in slaap te vallen of te blijven slapen of niet uitgerust wakker worden. Klachten overdag worden gedefinieerd in de ICSD en DSM en variëren van hoofdpijn en buikpijn tot slaperigheid en

vermoeidheid, tot het onvermogen om zich te concentreren en geheugenverlies. Slapeloosheid wordt gedefinieerd door beide typen symptomen. Het effect van de behandeling op de symptomen overdag is echter minder bestudeerd dan het effect op de nachtelijke symptomen. Het veranderen of verbreden van de focus naar de klachten overdag kan meer inzicht geven in de effectiviteit van de behandelingen.

Om het doel van het identificeren van kansen om de behandeling van slapeloosheid te optimaliseren te bereiken, beschrijven we in **hoofdstuk 2** uitvoerig een studieprotocol voor een RCT dat als eerste de relatieve effectiviteit evalueerde van internet-ondersteunde cognitieve gedragstherapie voor slapeloosheid (ICGTI), drie soorten chronobiologische behandelingen (helder licht, lichamelijke activiteit en warme baden) en de combinatie van ICGTI met CB. De primaire uitkomstmaat is het verschil in slaapefficiëntie vóór en na de behandeling. De slaapefficiëntie wordt berekend als het percentage tijd dat men slaapt van de tijd die in bed wordt doorgebracht om te slapen. Hoofdstuk 2 bespreekt de beredenering van het onderzoek en toepassing van de behandelingen, de procedure voor het werven en selecteren van deelnemers, de uitvoering van het onderzoek en de statistische methoden om de data te analyseren.

Vervolgens bespreken we in **hoofdstuk 3** de resultaten van deze RCT. De belangrijkste resultaten waren dat ICGTI de slaapefficiëntie berekend uit het slaapdagboek verbeterde, terwijl geen van de actieve CBs op zichzelf verbetering liet zien in vergelijking met de placebo-controleconditie. Het toevoegen van CB aan ICGTI had echter voordelen die pas bij follow-up duidelijk werden. Voor deelnemers die alleen ICGTI ontvingen, ging een deel van de initiële verbetering van de slaapefficiëntie verloren in de maand na voltooiing van de behandeling. Degenen die ICGTI kregen in combinatie met een van de actieve CBs behielden beter hun initiële winst in slaapefficiëntie en vielen bovendien gemakkelijker in slaap, sliepen langer en hadden minder nachtelijke waak. Onmiddellijke effecten van ICGTI op de slaapefficiëntie worden ten minste gedeeltelijk aangedreven door de kortere tijd in bed die wordt vereist door de slaaprestrictie interventie die een integraal onderdeel van ICGTI is. Bij de follow-up ervoeren de deelnemers die ICGTI met CB hadden gecombineerd echter meer slaap en minder nachtelijke waak dan degenen die alleen ICGTI kregen, terwijl de tijd in bed niet verschilde. Ondersteund door extra voordelen voor vroeg in de ochtend wakker worden en functioneren overdag, geven de bevindingen aan dat de toevoeging van ofwel helder licht, fysieke activiteit of warme baden de slaapverbetering, die veroorzaakt werd door ICGTI, vasthoudt. CB-interventies hebben lage kosten en een laag risico, waardoor ze een waardevolle toevoeging zijn om de effecten van ICGTI bij slapeloosheid te consolideren.

**Hoofdstuk 4** is een methodologisch hoofdstuk dat evalueert of het raamwerk voor profielovereenkomst kan worden gebruikt als methode om de vergelijkbaarheid binnen personen van verschillende formats van vragenlijsten te verbeteren. Het raamwerk voor profielovereenkomst is een

theoretisch raamwerk dat de scores op de persoonlijkheidsfactoren vergelijkt als een profiel, in plaats van als individuele componenten. Om dit te illustreren, gebruiken we twee versies van dezelfde persoonlijkheidsvragenlijst, namelijk de mini-IPIP en de IPIP-NEO-120 die de Big Five-persoonlijkheidskenmerken meten. Bovendien evalueert deze studie de psychometrische eigenschappen van de Nederlandse vertalingen van de mini-IPIP en de IPIP-NEO-120. We vonden dat de psychometrische eigenschappen van de Nederlandse vertalingen van de IPIP-120-NEO en de mini-IPIP goed leken op de originele Engelse vragenlijsten. De factorstructuren, schaalbetrouwbaarheid en discriminantvaliditeit waren vergelijkbaar met de originele versies. Het raamwerk voor profielovereenkomst toonde aan dat de correlaties tussen de scores van het persoonlijkheidsprofiel robuuster en minder formatafhankelijk bleken te zijn dan de correlaties tussen persoonlijkheidsfactoren. Deze bevindingen wijzen de weg naar meer consistente persoonlijkheidsfactoren en profielen die zijn verkregen met vragenlijsten van verschillende formats en talen.

De studie beschreven in **hoofdstuk 5** was bedoeld om een geïntegreerd beeld te krijgen van de associaties tussen de Big Five persoonlijkheidskenmerken en slapeloosheid, zoals gemeten door de Insomnia Severity Index (ISI), door netwerkanalyse te gebruiken in een grote steekproef. Zoals verwacht, en vaak gerapporteerd, was neuroticisme direct gerelateerd aan slapeloosheidsklachten, het sterkst met de nachtelijke klacht van moeite hebben met in slaap vallen en de klacht overdag van interferentie met dagelijks functioneren. Deze relaties waren positief, wat betekent dat zeer neurotische mensen meer moeite hebben met in slaap vallen en meer interferentie ervaren met het dagelijks functioneren. Interessant is dat het persoonlijkheidskenmerk nauwgezetheid (conscientiousness) een positieve associatie vertoonde met de nachtelijke slapeloosheidsklachten van moeite met in slaap blijven en een negatieve associatie met de klacht overdag van interferentie met dagelijks functioneren. Dit suggereert dat, hoewel zeer nauwgezette mensen meer moeite hebben met het in standhouden van slaap, ze minder snel melden dat slaapproblemen hun dagelijks functioneren verstoren. Deze omgekeerde associaties van nauwgezetheid en de twee slapeloosheidsklachten heffen elkaar op met het gebruik van de totale ISI-score. Aangezien neuroticisme alleen positieve associaties met slapeloosheidssymptomen bleek te hebben, is het ook gerelateerd aan de totale ISI-score en daarom sneller geassocieerd met slapeloosheid. Het verschil in bevindingen tussen deze twee persoonlijkheidskenmerken benadrukt de waarde van analyse op symptoomniveau. De netwerkbenadering maakte het mogelijk om directe associaties te onderscheiden van indirecte relaties en zo mogelijke doelen te identificeren voor het verbeteren van CGTI met de grootste waarschijnlijkheid om het netwerk van bijbehorende klachten effectief te veranderen.

In **hoofdstuk 6** worden alle resultaten besproken en in perspectief geplaatst. Ook leggen we uit waarom niet alle beoogde analyses die beschreven werden in het studieprotocol in hoofdstuk 2 ook konden worden uitgevoerd en gepresenteerd in hoofdstuk 3. De aanvullende resultaten worden

beschreven in een artikel dat buiten het bestek van dit proefschrift viel. Deze studie vond vijf goed onderscheiden subtypen van slapeloosheid. Deze subtypen onderscheiden zich niet alleen door slaapklachten, maar ook door andere eigenschappen, zoals persoonlijkheidskenmerken, levensgeschiedenis, medische geschiedenis, enzovoort. Voorlopige resultaten laten zien dat verschillende subtypen anders reageren op ICGTI.

Concluderend hebben we drie mogelijkheden geïdentificeerd om de behandeling van slapeloosheid te optimaliseren. Allereerst tonen de resultaten van onze RCT aan dat het combineren van ICGTI met vorm van CB de initiële voordelen van de eerste behandeling gedurende een langere periode in stand houdt, dan wanneer uitsluitend ICGTI wordt toegepast. Aangezien dit een eerste studie was die dit aantoonde, bieden deze resultaten voldoende gelegenheid om deze combinatie van behandelingen verder te verfijnen om de optimale combinatie te vinden.

Ten tweede vonden we dat persoonlijkheidskenmerken verschillende associaties hebben met verschillende symptomen van slapeloosheid. Bovendien identificeerde onze onderzoeksgroep vijf verschillende subtypen van slapeloosheid en toonde aan dat deze subtypen anders reageren op ICGTI. Het verbeterde behandelingseffect van de gecombineerde behandeling kan daarom worden gemodereerd door individuele verschillen, zoals persoonlijkheidskenmerken of subtypen van slapeloosheid. Daardoor zou het behandelingseffect verder kunnen worden verbeterd door de behandeling te personaliseren op basis van persoonlijkheidskenmerken en/of subtype van slapeloosheid.

En ten derde hebben we verschillende relaties geïdentificeerd tussen persoonlijkheidskenmerken en nachtelijke symptomen en symptomen overdag van slapeloosheid. Momenteel richt het meeste onderzoek naar het effect van behandelingen van slapeloosheid zich op nachtelijke symptomen. De reden hiervoor is dat men aanneemt dat nachtelijke symptomen voorafgaan aan symptomen van slapeloosheid overdag. Sommige van de symptomen overdag, zoals piekeren, kunnen echter ook predisponerende factoren van slapeloosheid zijn. Het verlichten van de symptomen overdag kan misschien de last van slapeloosheid verlichten, wat kan leiden tot minder piekeren en betere slaap. Bovenop dit omgekeerde effect zal de focus op zowel het verlichten van nachtelijke als dag symptomen van slapeloosheid de effectiviteit van de behandeling verhogen en tot betere resultaten leiden.