Cover Page

Universiteit Leiden

Leiden University Repository

The handle http://hdl.handle.net/1887/19950 holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author**: Noorden, Martijn Sander van
**Title**: On real-world patients and real-world outcomes : the Leiden Routine Outcome Monitoring Study in patients with mood, anxiety and somatoform disorders
**Issue Date**: 2012-10-11

# Chapter 8

Nederlandse samenvatting
List of abbreviations
List of publications
Curriculum vitae
Acknowledgements (dankwoord)

## Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift gaat over het routinematig meten van klachten bij patiënten met Stemmings- Angst- en Somatoforme (SAS) stoornissen met behulp van gestandaardiseerde meetinstrumenten. Allereerst worden de klachten, symptomen en diagnoses systematisch vastgesteld, nog voordat een behandeling is gestart, om de beginsituatie vast te leggen. Vervolgens worden door vervolgmetingen behandeluitkomsten in kaart gebracht. De Engelse term van het routinematig meten van klachten is 'Routine Outcome Montoring', afgekort 'ROM'. Het routinematig karakter van ROM maakt dat de metingen in grote mate representatief zijn voor de dagelijkse behandelpraktijk ('real-world'). SAS stoornissen zijn potentieel invaliderende ziekten die frequent voorkomen. Zo krijgt ongeveer één op de vijf Nederlanders in zijn of haar leven een depressieve of angststoornis. De meeste patiënten worden in de eerste lijn behandeld, door de huisarts of door een eerstelijnspsycholoog. Als de klachten ernstiger zijn of niet reageren op eenvoudige interventies, vindt vaak doorverwijzing plaats naar de tweede lijn: de Geestelijke Gezondheidszorg (GGZ). Bij onvoldoende behandelresultaat of complexe problematiek kan de patiënt naar de derde lijn verwezen worden; bijvoorbeeld een universitair medisch centrum. Deze manier van behandelen, die overigens niet specifiek is voor de psychiatrie, heet 'stepped care'. De studies in dit proefschrift zijn gebaseerd op behandelgegevens van patiënten in de tweede en derde lijn.

In de dagelijkse behandelpraktijk in de tweede en derde lijn worden patiënten behandeld vanwege een breed scala aan klachten. Vaak bestaan er naast de SAS-stoornis waarvoor de patiënt hulp zoekt nog andere stoornissen ('comorbiditeit'). Zo kan er bijvoorbeeld ook sprake zijn van middelenmisbruik, of een persoonlijkheidsstoornis. Patiënten met een depressie zijn vaak ook angstig, en patiënten met een angststoornis vaak ook somber. Daarnaast kan er sprake zijn van gebrekkige therapietrouw waardoor de behandeling minder effectief wordt. Deze en andere factoren spelen ook een rol bij het kiezen van de behandeling, en kunnen maken dat in de dagelijkse behandelpraktijk wordt afgeweken van reguliere behandelprotocollen of –richtlijnen.

Veel kennis over kenmerken van psychiatrische ziekten is afkomstig uit bevolkingsonderzoeken. Bij dit type onderzoek worden de klachten van een grote steekproef van mensen uit bijvoorbeeld een land in kaart gebracht door middel van gestandaardiseerde meetinstrumenten. Een groot deel van deze mensen heeft klachten zonder dat een behandeling gezocht wordt. Ook is de laatste decennia veel kennis over kenmerken en behandelresultaten van SAS-stoornissen afkomstig van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken ('Randomised Controlled Trials', afgekort 'RCT's'). Bij RCT's is

vaak de primaire vraag of een behandeling 'x' beter werkt dan een behandeling 'y'. Als 'bijzaak' van RCT's is veel kennis opgedaan over de kenmerken van de ziekte zelf. Bij dit type onderzoek worden vaak strenge selectiecriteria voor inclusie gehanteerd. Behandelingen volgens strakke protocollen worden uitgevoerd. Zo worden patiënten met comorbiditeit of middelenmisbruik vaak uitgesloten van RCT's. Het is aangetoond dat het grootste deel van de patiënten in de algemene behandelpraktijk om deze redenen niet zouden kunnen participeren in een RCT ('selectiebias' van RCT's). Bevindingen van deze RCT's, maar ook die van bevolkingsonderzoeken zijn dus waarschijnlijk slechts beperkt representatief voor de patiënten uit de dagelijkse behandelpraktijk. Vanwege het routinematig karakter van ROM-metingen bij patiënten die behandeling zoeken, zouden deze metingen gegevens op kunnen leveren over kenmerken van ziektes en behandelresultaten die in grote mate representatief zijn voor de klinische praktijk.

In Leiden en omstreken bestaat sinds 2001 een ROM-infrastructuur waarbij patiënten die verwezen worden voor behandeling van een SAS-stoornis naar een polikliniek van GGZ Rivierduinden (RD) of de afdeling psychiatrie van het Leids Universtitair Medisch Centrum (LUMC) tijdens de intake een ROM meting krijgen. Alleen patiënten die te ziek zijn om een ROM te ondergaan, of die de Nederlandse taal onvoldoende machtig zijn, worden uitgesloten van ROM. Als een behandeling wordt ingesteld, vindt elke 3-4 maanden een ROM-vervolgmeting plaats. ROM-metingen worden uitgevoerd door speciaal getrainde testverpleegkundigen en zijn primair bedoeld voor de arts en patiënt, voor diagnostiek en om voortgang van de behandeling te kunnen evalueren. ROM gegevens zijn echter ook geanonimiseerd beschikbaar voor wetenschappelijk onderzoek. Zo kunnen van grote groepen patiënten uit de dagelijkse behandelpraktijk ('real-world patients') gegevens over klachten, symptomen, diagnoses en behandeleffecten gebruikt worden voor het in kaart brengen van karakteristieken van ziektebeelden of het identificeren van voorspellers van behandelresultaten in de dagelijkse behandelpraktijk ('real-world outcomes'). Daarnaast kunnen ROM gegevens gebruikt worden voor 'benchmarking': het vergelijken van behandelresultaten van instituten, afdelingen of individuele behandelaren voor managementdoeleinden.

Doelen van de studies opgenomen in dit proefschrift waren ten eerste het beschrijven van correlaten van bepaalde ziektekenmerken bij grote groepen van patiënten met SAS stoornissen in de dagelijkse behandelpraktijk, en ten tweede het identificeren van voorspellers van behandeluitkomsten in de dagelijkse behandelpraktijk. Een secundair doel was het nagaan van de bruikbaarheid van ROM data voor wetenschappelijk onderzoek.

## Belangrijkste bevindingen

In **hoofdstuk 1** geven wij allereerst een overzicht van de achtergronden van ROM, waarbij het belang van objectieve en gestandaardiseerde metingen voor psychiatrische diagnostiek duidelijk naar voren komt. Psychiatrische ziekten worden geclassificeerd met behulp van de DSM-IV: de vierde editie van de 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders'. Dit is een internationaal classificatiesysteem waarin de criteria van alle psychiatrische ziekten beschreven zijn. Omdat ondanks de sterk toegenomen kennis van het brein de onderliggende biologische mechanismen van veel psychiatrische ziekten tot op heden niet bekend zijn moeten klachten en symptomen van de patiënt gebruikt worden voor diagnostische classificatie. Om dit zorgvuldig te kunnen doen, is het van belang om deze klachten en symptomen zo objectief mogelijk vast te stellen. Dat is vaak niet eenvoudig omdat veel psychische symptomen een grote subjectieve component hebben: bijvoorbeeld verstoorde stemming, angst of wanen. Het gebruik van gevalideerde, gestandaardiseerde meetinstrumenten bij de psychiatrische diagnostiek verhoogt in belangrijke mate de betrouwbaarheid van deze diagnostiek. De ontwikkeling enkele decennia geleden van betrouwbare diagnostische meetinstrumenten die gebruik maken van DSM-criteria heeft de mogelijkheden voor (epidemiologisch) wetenschappelijk onderzoek enorm vergroot. Dit heeft geresulteerd in bevolkingsonderzoeken waarin de prevalentie (het vóórkomen) van psychiatrische ziekten kon worden onderzocht. Ook zijn vele meetinstrumenten ontwikkeld, die de ernst van bepaalde ziekten (bijvoorbeeld depressie) meten op symptoomniveau, of door het sociaal functioneren in kaart te brengen. Voorbeelden van deze lijsten zijn de Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS; een observatielijst die de ernst van depressie meet) en de Short-Form-36 (SF-36; een zelfrapportagelijst die de algemene gezondheidstoestand en sociaal functioneren meet). Deze en andere lijsten kunnen bij ROM worden gebruik om het verloop van klachten over de tijd te meten.

Vervolgens geven wij in dit hoofdstuk een overzicht van ROM in het algemeen, en ROM in RD en LUMC, en een beschrijving van de ROM-patiëntenpopulatie. Daarnaast zetten wij de doelen van het proefschrift uiteen.

In de eerste studie beschreven in dit proefschrift (**hoofdstuk 2**) bestudeerden wij geslachtsverschillen bij patiënten met een 'Major' depressieve stoornis (MDD). Hoewel geslachtsverschillen in het beloop en symptoomprofiel van MDD al vaak zijn bestudeerd, blijkt dat bijna alle studies zijn verricht in de algemene bevolking, dus bij mensen die niet noodzakelijkerwijs in behandeling zijn, of in RCT-populaties. Gegevens van 'real-world' patiënten waren nauwelijks beschikbaar. De bevindingen uit eerdere

studies waren niet altijd consistent. Dit is mogelijk te verklaren door de selectieve populaties die waren gebruikt voor deze studies. Toch wordt algemeen aangenomen dat er belangrijke verschillen bestaan tussen mannen en vrouwen met MDD, in termen van voorkomen, beloop en symptoompatronen. Doel van deze studie was het onderzoeken van geslachtsverschillen in klinische karakteristieken bij 'real-world' patiënten met MDD. Wij gebruikten de eerste ROM meting ('baseline') van 1131 patiënten met MDD. De belangrijkste bevindingen van deze studie waren dat vrouwen meer en ernstiger klachten rapporteerden op 'subjectieve' zelfrapportagelijsten, en een lagere algemene gezondheidsbeleving hadden dan mannen. Op meer objectieve observatielijsten vonden wij geen verschillen in ernst van symptomen tussen mannen en vrouwen. Deze bevindingen suggereren dat de subjectieve ziektelast hoger is bij vrouwen met MDD dan bij mannen met MDD. Ook vonden wij dat het symptoompatroon tussen mannen en vrouwen verschilde, waarbij vrouwen met MDD meer verlies van energie, slaperigheid, gevoelens van waardeloosheid, verlies van eetlust, moeheid en libidoverlies rapporteerden dan mannen. Deze bevindingen kwamen redelijk overeen met eerder gerapporteerde bevindingen van RCT's of populatiestudies. Een belangrijke conclusie van deze eerste studie was dat voor een evenwichtig en betrouwbaar beeld de ROM dient te bestaan uit zowel zelfrapportage- als observatielijsten.

In **hoofdstuk 3** gebruikten wij ook eerste ROM metingen van patiënten met MDD. In deze studie onderzochten wij verschillen in klinische karakteristieken tussen patiënten met een MDD ontstaan voor het 18e jaar en patiënten met een MDD ontstaan na het 18e jaar. Eerdere studies vonden aanwijzingen dat de op vroege leeftijd ontstane MDD mogelijk een ernstigere vorm is van dezelfde ziekte. Ook deze studies waren echter weer voornamelijk in RCT-populaties en in de algemene bevolking verricht. Wij gebruikten een bestand van 1105 patiënten met een MDD en een eerste ROM meting, om te onderzoeken of deze verschillen ook aangetoond konden worden bij 'real-world' patiënten. De belangrijkste bevinding van deze studie was dat patiënten met een vroeg ontstane depressie vaker een suïcidepoging in het verleden hadden gedaan, en ook vaker suïcidale gedachten hadden op het moment van de ROM meting dan patiënten met een depressie ontstaan na het 18e jaar. In onze analyses vonden wij geen verschillen op andere gebieden van klachten, of in ernst van de symptomen, verschillen die in veel eerdere studies wel gevonden werden. De leeftijd van ontstaan kan niet altijd betrouwbaar worden vastgesteld omdat de patiënt dit misschien niet meer kan reproduceren, toch kan het de clinicus op een relatief eenvoudige wijze helpen bij het inschatten van suïcidaliteit bij patiënten met MDD.

Na deze twee studies bij patiënten met MDD gebruikten wij in de volgende studie (**hoofdstuk 4**) de gehele groep van patiënten met SAS stoornissen voor analyses. In deze studie bestudeerden wij met behulp van de eerste ROM meting de prevalentie en factoren die samenhangen met opzettelijke zelfbeschadiging en suïcidale ideaties (DSHI) in een groep van 2844 patiënten die verwezen waren naar RD of LUMC voor behandeling van een SAS-stoornis. Uit eerder onderzoek bleek dat DSHI een belangrijke voorspeller is voor een geslaagde suïcide. In deze studie vonden wij dat opzettelijke zelfbeschadiging bij 55% van de patiënten voorkwam. Getrouwd zijn, hogere opleiding en hogere angstscores waren onafhankelijk geassocieerd met een lagere kans op DSHI. Tegelijkertijd voorkomende SAS-diagnoses, het hebben van meer depressieve symptomen en emotieregulatiestoornissen hingen duidelijk samen met een hogere kans op DSHI. Deze resultaten in een grote groep 'real-world' patiënten met SAS-stoornissen laten zien dat DSHI vaak voorkomt bij patiënten met SAS-stoornissen, en dat er duidelijke en gemakkelijk vast te stellen factoren zijn die ermee samenhangen. De bevindingen uit deze studie kunnen clinici helpen bij het identificeren van patiënten met een verhoogd risico op DSHI en suïcide, en hier in hun behandeling speciaal aandacht aan besteden.

In het volgende gedeelte van dit proefschrift gebruikten wij naast eerste ROM-metingen ook de vervolgmetingen. Hierdoor was het mogelijk om voorspellers van behandeluitkomsten te onderzoeken. In **hoofdstuk 5** gebruikten wij van 1489 patiënten met een MDD de eerste ROM-meting en vervolgmetingen tot 24 maanden na de eerste meting. Het doel van deze studie was te onderzoeken of de individuele depressieve symptomen gemeten op een zelfrapportagelijst (Beck Depression Inventory-Revised Version; BDI-II) de behandeluitkomst konden voorspellen. De BDI-II bestaat uit 21 vragen die gaan over afzonderlijke depressieve symptomen, waarbij de patiënt moet aangeven in hoeverre hij de afgelopen twee weken last heeft gehad van het betreffende symptoom. In eerdere studies naar voorspellers van uitkomsten van depressie werd al gevonden dat klinische factoren zoals bijvoorbeeld  een vroege leeftijd van ontstaan, ernstiger klachten en bepaalde persoonlijkheidstrekken geassocieerd waren met een slechtere behandeluitkomst. Het is belangrijk om al in een vroeg stadium patiënten met een hoog risico op een slechte behandeluitkomst te kunnen identificeren omdat deze patiënten mogelijk baat zouden kunnen hebben bij andere behandelingen dan de algemene voorgeschreven behandelingen. Zo valt bijvoorbeeld te denken aan extra psychotherapeutische interventies bij deze groep. Het systematisch onderzoeken of bepaalde depressieve symptomen bij aanvang van de behandeling ook een voorspellende waarde zouden hebben, was nog niet eerder gedaan. Wij vonden dat 2 van de 21 symptomen sterke onafhankelijke voorspellers waren van een slechte behandeluitkomst:

patiënten die hoog scoorden op de symptomen 'pessimisme' en 'verlies van energie' hadden meer kans op een slechte behandeluitkomst. Deze uitkomsten waren gecorrigeerd voor eerder gevonden correlaten van slechte behandeluitkomst, en kwamen overeen met de bevindingen van een recente studie waarbij de voorspellende waarde van *clusters* van symptomen (in plaats van afzonderlijke symptomen, zoals in onze studie) bij depressie was onderzocht. Wij achten deze bevindingen voor de clinicus erg relevant, omdat deze voorspellende symptomen gemakkelijk en goedkoop zijn vast te stellen (bijvoorbeeld door het afnemen van een zelfrapportagelijst) voor aanvang van de behandeling.

De laatste studie beschreven in dit proefschrift (**hoofdstuk 6**) behandelt eveneens een onderzoek naar voorspellers van behandeluitkomst in de dagelijkse behandelpraktijk, maar nu in de gehele groep van patiënten met SAS-stoonissen. SAS-stoonissen vertonen een grote mate van overlap in diagnostische criteria, en vaak zijn er meerdere comorbide SAS-stoornissen aanwezig zonder dat duidelijk is welke van deze stoornissen op de voorgrond staat. Toch worden in de meeste RCT's patiënten met comorbiditeit uitgesloten van deelname aan deze studies, hetgeen de generaliseerbaarheid van de resultaten beperkt. Wij gebruikten eerste ROM metingen en vervolgmetingen tot 24 maanden na de eerste meting van twee cohorten met in totaal 2284 patiënten met één of meer SAS-stoornissen, en onderzochten welke karakteristieken een slechte behandeluitkomst voorspelden. Wij vonden dat een hogere leeftijd, het hebben van meerdere SAS-stoornissen of het hebben van een somatoforme stoornis, en bepaalde persoonlijkheidstrekken (problemen met intimiteit, affectlabiliteit, en de neiging tot zelfbeschadiging), onafhankelijke voorspellers waren voor een slechte behandeluitkomst. In toekomstige studies zou onderzocht moeten worden of deze patiënten baat kunnen hebben bij extra of andere interventies.

## Algemene discussie

De studies in dit proefschrift hebben inzicht gegeven in een aantal klinische aspecten van 'real-world' patiënten met SAS-stoornissen. Daarnaast zijn een aantal voorspellers voor een slechte behandeluitkomst vastgesteld. Deze voorspellers zijn eenvoudig te meten en direct klinisch toepasbaar. De studies in dit proefschrift illustreren eveneens de mogelijkheden van wetenschappelijk onderzoek met ROM data. Ook maken deze studies ons bewust van de mogelijke beperkingen van ROM.

Toekomstige mogelijkheden van wetenschappelijk onderzoek met ROM data zijn bijvoorbeeld het nauwkeurig uitwerken van risicofactoren op slechte

behandeluitkomsten bij bepaalde groepen van patiënten. Dit kan resulteren in tabellen met risicoschattingen, zoals bijvoorbeeld ook al veelvuldig gebruikt worden bij hart- en vaatziekten (zie Hoofdstuk 7; figuur 7.1) In vervolgonderzoek zou als volgende stap gekeken kunnen worden naar het effect van extra of andere interventies bij subgroepen van patiënten met een verhoogd risico op een slechte behandelrespons. Dit is een voorbeeld van 'Comparative Effectiveness Research' (CER), en dit soort studies zou kunnen leiden tot meer geïndividualiseerde behandelingen. Om dit te realiseren is nationale en internationale samenwerking nodig. Dat dit complex maar niet onmogelijk is, blijkt bijvoorbeeld uit de oncologie: door internationale samenwerking waarbij decennia lang stuctureel en systematisch is gewerkt aan stagering, toepassen van behandelprotocollen en monitoring van behandeluitkomsten is de vijfjaarsoverleving van kinderen met acute lymfatische leukemie spectaculair toegenomen van rond de 50% in 1980 tot meer dan 85% in 2012. Om vergelijkbare resultaten te bereiken in de psychiatrie zou op grote schaal consensus moeten worden verkregen met betrekking tot relevante ROM-metingen. Welke pakket aan meetinstrumenten optimaal is bij SAS-patiënten zou moeten worden onderzocht. Dat niet kan worden volstaan met enkele zelfrapportagelijsten is waarschijnlijk, omdat voor een gebalanceerde ROM-meting zowel zelfrapportage- als observatielijsten nodig zijn (Hoofdstuk 2). Gedetailleerde informatie over symptomen, comorbiditeit, psychosociaal functioneren, kwaliteit van leven verkregen met ROM zou een belangrijke basis kunnen vormen van stagering van SAS-patiënten en het evalueren van behandeluitkomsten.

Mogelijke beperkingen van ROM onderzoek zijn aan het licht gekomen door het verrichten van de studies in dit proefschrift. Allereerst zijn er de beperkingen van de huidige ROM-infrastructuur van RD en LUMC. De belangrijkste beperking is het ontbreken van een koppeling tussen het elektronische patiëntendossier (EPD) en de ROM. Hierdoor zijn geen gedetailleerde behandelgegevens beschikbaar, maar ook geen gegevens over bijvoorbeeld psychiatrische voorgeschiedenis en familieanamnese. Hierdoor hebben wij in de prospectieve studies niet kunnen corrigeren voor het type behandeling of de mate waarin richtlijnen gevolgd zijn.

Een belangrijke mogelijke beperking van ROM in het algemeen is dat het meten van klachten en symptomen door middel van meetinstrumenten altijd onnauwkeurigheiden met zich mee brengt. Om een zo betrouwbaar mogelijk beeld van de klachten van de patiënt te krijgen, is het noodzakelijk om een brede testbatterij te gebruiken, die bestaat uit zowel zelfrapportagelijsten als observatieschalen, en die verschillende domeinen bestrijkt. In tijden van bezuiniging en kostenbeheersing van de zorg is het erg belangrijk om behandelresultaten te meten, om deze te kunnen vergelijken ('benchmarking'). Inmiddels

is ROM verplicht gesteld en het zal niet lang meer duren voordat GGZ-instellingen worden afgerekend op behandelresultaten gemeten met ROM. Tegelijkertijd bestaat de neiging om dure observatielijsten weg te laten en een zo beknopt mogelijke ROM te realiseren. Dat hier een potentiële verarming op de loer ligt moge duidelijk zijn. Bovendien neemt het risico op misinterpretatie van ROM gegevens en daaruit voorkomende ongefundeerde oordelen toe naarmate de ROM metingen beknopter worden. Bijvoorbeeld: in hoofdstuk zes vonden wij dat bepaalde dysfunctionele persoonlijkheidstrekken voorspellend waren voor een slechtere behandeluitkomst. Het meten van deze persoonlijkheisdtrekken kost behoorlijk wat tijd. Bij het weglaten van het betreffende instrument zou deze informatie verloren gaan, en zouden afdelingen met meer 'moeilijke' patiënten onterecht kunnen worden afgerekend op tegenvallende behandelresultaten.

## Perspectieven voor toekomstig onderzoek

De studies in dit proefschrift kunnen worden beschouwd als exploratieve studies om het potentieel van epidemiologisch onderzoek met ROM-data te illustreren. Een aantal aanpassingen, zoals de koppeling van het EPD aan de ROM, zal de mogelijkheden van onderzoek met ROM-data in RD en LUMC aanzienlijk vergroten. Naast het dienen als basis voor epidemiologisch onderzoek, wordt de RD en LUMC ROM database inmiddels als basis gebruikt voor onderzoek in andere domeinen. Voorbeelden van deze domeinen zijn biologisch en psychometrisch onderzoek (zie tabel 7.1) en het gebruik van de ROM infrastructuur voor het verrichten van metingen in RCTs.

De grootste uitdaging voor de toekomst is het vaststellen van een optimale testbatterij en ROM-infrastructuur voor verschillende behandelsettings en patiëntencategorieën, waarbij het bereiken van (inter)nationale consensus (ten aanzien van de gebruikte zelfrapportage- en observatielijsten en de bijbehorende norm-waardes) de mogelijkheden van vooruitgang enorm zal vergroten.