

# Nederlandstalige Samenvatting

## **Titel: ZIJN DEPRESSIE-TRIALS GENERALISEERBAAR NAAR DE KLINISCHE PRAKTIJK?**

**Subtitel: *Wat clinici altijd al hadden willen weten over RCTs, maar niet durfden te vragen....***

*Dr. X is een 60-jarige, alom gerespecteerde, psychiater die in een grote psychiatrische polikliniek werkt. Hij ziet iedere dag vele patiënten met uiteenlopende psychiatrische stoornissen. Jongere collega's verwijzen vaak complexe patiënten naar hem vanwege zijn lange ervaring. Dr. X heeft gedurende zijn carrière al veel ontwikkelingen in de psychiatrie meegemaakt: nieuwe psychofarmaca, de antipsychiatrie, de zelfbewustwording van patiënten, de afnemende populariteit van de psychoanalytische therapie, het toenemend belang van behandelprotocollen en de vooruitgang in inzicht in biologische aspecten van psychiatrische stoornissen. In de polikliniek waar dr. X werkt, zijn, zoals in vele poliklinieken, de nationale richtlijnen voor behandeling van psychiatrische stoornissen omarmd en geïmplementeerd. Zoals veel van zijn collega's was dr. X geïnteresseerd, maar ook wat sceptisch, en hij maakte zich zorgen dat deze richtlijnen alle creativiteit uit het vak zouden doen verdwijnen. Toch zette dr. X zich in voor navolging van de behandelrichtlijnen. Hij hield zijn vakliteratuur bij over psychofarmaca en psychotherapie, vooral voor depressie, aangezien de meeste van zijn patiënten daaraan lijden. Hij las de veelbelovende resultaten uit randomized controlled trials (RCTs) voor verschillende antidepressiva en nieuwe methodes van psychotherapie. Ondertussen waren de resultaten van medicatie of psychotherapie in zijn praktijk vaak teleurstellend en bleven zijn patiënten worstelen met hun depressie. Dr. X kreeg de indruk dat het effect van depressie behandeling een stuk groter is in RCTs dan in "de echte wereld". Hij ging zich het volgende afvragen: zijn mijn patiënten wel hetzelfde als die deelnemers aan depressie-trials? Hoe moet ik de resultaten uit RCTs interpreteren? Vertellen RCTs ons eigenlijk wel iets over de "echte wereld"? En klopt het eigenlijk wel dat wij onze behandelrichtlijnen baseren op resultaten uit RCTs die misschien zo ver van de dagelijkse praktijk staan?*

*In dit proefschrift hebben wij geprobeerd de vragen van dr. X te beantwoorden.*

Dr. X behandelt veel patiënten met een depressie. Depressie is een stemmingsstoornis, die zich kenmerkt door aanhoudende somberheid of neerslachtigheid en/of het verlies van belangstelling of genoegen. Daarnaast is er bij depressie sprake van een aantal van de volgende symptomen: verandering in eetlust; verstoord slaappatroon; rusteloosheid of traagheid; vermoeidheid of energieverlies; schuldgevoel, bezorgdheid of angst; concentratieproblemen en gedachten aan zelfmoord. Een depressie is een veelvoorkomende en ernstige psychiatrische aandoening, die bij een groot aantal patiënten meerdere malen terugkeert in het leven. Wereldwijd staat depressie op nummer één als het gaat om invaliderende ziektes, zo stelt de World Health Organisation. Depressie komt zowel

bij mannen als vrouwen voor, in iedere leeftijdscategorie en bij iedere etnische of sociaal-economische achtergrond. Depressie komt meer voor bij vrouwen dan bij mannen (ruim één op de tien mannen maakt eens in zijn leven een depressie door, terwijl voor vrouwen dit één op de vijf is). Depressieve patiënten lijden erg onder hun ziekte. Daarnaast vormt depressie een maatschappelijk probleem: depressieve mensen maken meer gebruik van gezondheidszorg en uitkeringen en depressieve mensen zijn vaak niet in staat om te werken, waardoor er veel arbeidsproductiviteit verloren gaat. In Nederland zijn de geschatte kosten, in totaal, van depressie ongeveer 1.1% van de totale kosten van de gezondheidszorg.

Depressie is een behandelbare aandoening. Psychiaters en psychologen in Nederland volgen, net als Dr. X, daarvoor de multidisciplinaire richtlijnen voor behandeling van depressie. Bij een depressie zijn behandeling met medicatie (antidepressiva) en psychotherapie ongeveer even effectief gebleken. Als de patiënt de voorkeur geeft aan een psychotherapeutische behandeling, kan hij kiezen voor cognitieve gedragstherapie, waarbij de patiënt door middel van oefeningen zijn depressieve gedachten en gedragingen probeert te veranderen. Hij kan ook kiezen voor interpersoonlijke therapie, waarin een patiënt de levensfase of gebeurtenis die de aanleiding was voor het ontwikkelen van een depressie doorwerkt met de psychotherapeut. Beide vormen van psychotherapie zijn ongeveer even effectief, al is er veel meer onderzoek gedaan naar cognitieve gedragstherapie. Pas bij onvoldoende effect van psychotherapie of antidepressiva wordt aangeraden om te starten met combinatietherapie (een combinatie van medicatie en psychotherapie). Dit principe van enkelvoudig beginnen en pas later behandelingen combineren noemt men *stepped care*. In Nederland worden de behandelrichtlijnen samengesteld door speciale werkgroepen met experts uit het werkveld en uitgegeven door het Trimbos Instituut.

In de richtlijnen voor behandeling van depressie wordt aangegeven welke therapieën er *bewezen* effectief zijn, ook in het Nederlands meestal aangeduid met de Engelse term *evidence based*. Het bewijs voor effectiviteit wordt verkregen uit wetenschappelijk onderzoek. De onderzoeksmethode die beschouwd wordt als de methode die het meeste "harde" bewijs oplevert is de randomized controlled trial (RCT). In een RCT wordt in een van tevoren vastgestelde groep patiënten gekeken of een behandeling effectiever is dan placebo behandeling (een medicament dat er net zo uitziet als het onderzochte medicament, maar dan zonder werkzame stoffen). In het geval van psychotherapie is een placebo niet haalbaar en wordt gekeken of een bepaalde psychotherapie effectiever is dan de behandeling die gebruikelijk is voor de ziekte, in het Engels aangeduid als Treatment As Usual (TAU) of op een wachtlijst staan (de zogenoemde "wachtlijst groep"). De onderzoeksofzet RCT is heel strikt omdat hij bedoeld is om aan te tonen dat er een heldere relatie is tussen een behandelinterventie en de uitkomst van deze behandeling op een specifieke stoornis zonder dat er sprake is van placebo effect. Men spreekt van placebo effect als patiënten "spontaan" opknappen als zij het idee hebben een behandeling te krijgen, zonder dat er sprake is van de werkzame component van die behandeling. Om in een RCT zo ondubbelzinnig mogelijk

te kunnen aantonen dat het effect echt het gevolg is van de onderzochte behandeling is er niet alleen een controlegroep nodig; de deelnemende patiënten mogen bijvoorbeeld ook geen andere ziekten hebben dan die waarop de behandeling gericht is.

In de dagelijkse praktijk, zoals die van dr. X is dat anders. Vaak hebben patiënten naast hun depressie nog andere psychiatrische stoornissen. De combinatie van een angststoornis en een depressie komt erg vaak voor. Ook drinken depressieve patiënten vaker dan gemiddeld alcohol en soms gebruiken zij drugs. Al deze problemen zijn een reden om niet mee te mogen doen aan een depressie trial. De vraag is dan natuurlijk: als de meeste depressieve patiënten uit de dagelijkse praktijk anders zijn dan deelnemers aan zo'n depressie trial, zijn de resultaten van zulke trials dan wel van toepassing op (generaliseerbaar naar) de dagelijkse praktijk? Die vraag hebben wij geprobeerd te beantwoorden in dit proefschrift.

Tot tien jaar geleden was het onduidelijk hoe effectief behandelingen voor depressie in de dagelijkse praktijk waren. Het effect van behandeling werd weinig gemeten door clinici en als ze het al deden werd het niet op een systematische manier gedaan. Daardoor waren er geen gegevens over de behandelresultaten bij depressieve patiënten in de dagelijkse praktijk. Onderzoekers hebben toen een nieuwe onderzoeksopzet ontworpen die de dagelijkse praktijk veel meer benadert dan de RCTs dat deden. Patiënten hoefden niet aan een veelheid aan strikte criteria te voldoen voor deelname en de behandeling vond plaats in de dagelijkse praktijk. Deze onderzoeksopzet wordt ook wel de *pragmatische trial* genoemd. Een bekend voorbeeld hiervan is de STAR\*D trial, een heel grote pragmatische trial uit 2004 naar behandeling van depressie in de Verenigde Staten. Er deden 4000 patiënten aan mee. Een nadeel van pragmatische trials is, dat hoewel zij de dagelijkse praktijk zoveel mogelijk benaderen, ze toch altijd eigenschappen van een RCT houden. Een andere manier om behandel-effect te kunnen meten in de dagelijkse praktijk is Routine Outcome Monitoring (ROM). Bij Routine Outcome Monitoring wordt de psychiatrische stoornis van patiënten in dagelijkse praktijk bij binnenkomst en daarna steeds na een vaste periode gemeten met gevalideerde meetinstrumenten (vragenlijsten). In 2002 heeft Rivierduinen, in samenwerking met de afdeling Psychiatrie van het LUMC ROM ingevoerd in de dagelijkse praktijk van poliklinische behandeling van patiënten met een stemmings-, angst-, of somatoforme stoornissen. Na enkele jaren is ROM in Rivierduinen uitgebreid naar andere psychiatrische stoornissen. Rivierduinen, een grote GGZ instelling met meerdere vestigingen in Zuid-Holland, heeft een verzorgingsgebied van ongeveer een miljoen Nederlanders. ROM heeft als enige criterium voor deelname dat patiënten het Nederlands voldoende moeten beheersen en dat zij niet te ernstig ziek zijn voor het invullen van vragenlijsten. Bij binnenkomst krijgen patiënten allemaal, naast het gebruikelijke intakegesprek met een behandelaar, een serie vragenlijsten waarmee systematisch wordt nagegaan welke klachten zij hebben en hoe ernstig deze zijn. Daarnaast wordt bij alle patiënten gekeken hoe ze hun kwaliteit van leven ervaren, en hoe ze sociaal en maatschappelijk functioneren. Bij de vervolgmetingen wordt steeds gekeken hoe de ernst van de klachten op dat moment is en in hoeverre de patiënten tevreden zijn over hun functioneren. De patiënten vullen

een deel van de vragenlijsten zelf in op een computer d.m.v. een touch screen. De overige vragenlijsten worden ingevuld door een testverpleegkundige die de patiënt de vragen stelt. Het eerste doel van ROM is om behandelaar en patiënt bij de intake te informeren over de aard en ernst van de klachten en later over de voortgang van behandeling. Daarnaast is door de uitgebreide opzet van ROM van LUMC/Rivierduinen het goed mogelijk om allerlei vragen uit de dagelijkse praktijk wetenschappelijk te onderzoeken. Voor dit proefschrift maakten wij gebruik van gegevens die met ROM verzameld zijn.

## BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN

In het **eerste hoofdstuk**, de inleiding van dit proefschrift, hebben wij een overzicht gegeven van de opbouw van de Nederlandse, Engelse en Amerikaanse richtlijnen voor de behandeling van depressie. We hebben laten zien hoe het bewijs voor effectiviteit van verschillende behandelingen voor depressie gewogen wordt en hoe zwaar de resultaten van RCTs wegen voor de verschillende richtlijnen. Vervolgens hebben we uiteen gezet welke behandelingen worden aanbevolen in de richtlijnen als eerste stap in de behandeling van depressie. Daarna zijn we ingegaan op de methodologie van RCTs en de beperkingen die deze strenge methodologie met zich meebrengt voor de generaliseerbaarheid van resultaten uit RCTs naar de dagelijkse psychiatrische praktijk. We hebben het verschil uitgelegd tussen *efficacy* (de effectiviteit van een behandeling gemeten in RCTs) en *effectiveness* (de werkzaamheid van deze behandeling in de dagelijkse praktijk). In dit hoofdstuk hebben we aangegeven wat de meest gebruikte meetinstrumenten zijn om de effectiviteit van behandeling van depressie te meten: de Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), de Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) en de Beck Depression Inventory (BDI-II). De meest gebruikte manieren om effectiviteit weer te geven zijn: responspercentage, remissiepercentage en effectsize. Men spreekt van respons als de patiënt 50% minder symptomen op een vragenlijst scoort dan bij het begin van de behandeling. Men spreekt van remissie als patiënten beneden een bepaalde cut-off scoren ( $MADRS \leq 10$ ). Effectsize is het verschil in de score van symptomen na en vóór behandeling, gecorrigeerd voor de standaarddeviatie (spreiding in scores) vóór behandeling. We hebben uitgelegd hoe ROM gebruikt kan worden om de werkzaamheid (effectiveness) van behandeling van depressie in de dagelijkse praktijk te meten. Tot slot hebben we in dit eerste hoofdstuk uiteengezet hoe de selectie van depressieve patiënten in RCTs, de generaliseerbaarheid van resultaten naar de dagelijkse praktijk negatief zou kunnen beïnvloeden.

In het **tweede hoofdstuk**, de eerste studie in dit proefschrift, hebben we de effectiviteit van behandeling van depressie gemeten in 15 meta-analyses en die in onze dagelijkse praktijk gemeten met ROM vergeleken. Iedere meta-analyse geeft een geaggregeerde maat (het gemiddeld effect van een grote verzameling RCTs, gecorrigeerd voor het aantal deelnemers

aan de RCTs) voor het behandel-effect. Ook hebben we een vergelijking gemaakt tussen het effect van behandeling in de dagelijkse (ROM) praktijk en die van de STAR\*D trial. Hiervoor hebben we 598 depressieve patiënten geïnccludeerd die tussen 2002 en 2006 behandeling zochten bij Rivierduinen. Deze 598 patiënten hadden een ROM meting ondergaan bij binnenkomst en hadden tenminste 1 vervolgmeting. We hebben gevonden dat de remissiepercentages voor alle behandelingen: antidepressiva, psychotherapie en combinatietherapie lager waren in de dagelijkse praktijk dan in RCTs (32% vs. 40–74%). Dit verschil was het meest duidelijk voor psychotherapie en combinatietherapie. Er bleek geen verschil te zijn tussen de behandelresultaten in onze dagelijkse praktijk en die van STAR\*D.

In het **derde hoofdstuk** hebben wij onderzocht hoeveel depressieve patiënten uit dagelijkse praktijk in aanmerking zouden komen voor een antidepressivatrial. Hiervoor hebben we 1653 depressieve patiënten geïnccludeerd die tussen 2002 en 2006 behandeling zochten bij Rivierduinen en die een ROM meting hadden ondergaan bij binnenkomst. We hebben berekend welk percentage van deze patiënten in aanmerking zou komen volgens de meest gebruikte exclusiecriteria in RCTs voor antidepressiva. Dat was slechts bij 17–25% van onze patiënten het geval. De belangrijkste redenen voor exclusie waren: niet voldoen aan de minimum ernst van de depressie ( $\text{HAMD} \leq 17$ ) en de aanwezigheid van comorbide psychiatrische stoornissen. Andere veelvoorkomende redenen voor exclusie waren: suïcidaliteit en misbruik of afhankelijkheid van alcohol en/of drugs. Vervolgens hebben wij bij 626 patiënten van de 1653 patiënten onderzocht wat de invloed van de veelgebruikte exclusiecriteria was op het behandel-effect. Deze 626 patiënten werden geselecteerd omdat zij tenminste 1 vervolgmeting hadden. Onze belangrijkste bevinding in deze studie was dat “in aanmerking komen voor deelname (voldoen aan alle criteria)” niet van invloed is op het behandelresultaat in de dagelijkse praktijk. Onze interpretatie is dat het gebruik van exclusiecriteria waarschijnlijk niet een zodanige bedreiging is voor de generaliseerbaarheid van resultaten uit antidepressiva-trials als in eerder onderzoek werd gesuggereerd. Waarschijnlijk zijn er andere factoren die het verschil in behandel-effect in antidepressiva trials en de dagelijkse praktijk kan verklaren. Mogelijke verklaringen zijn de veel grotere inspanning die in trials wordt geleverd om therapietrouw te bevorderen, waarschijnlijk is de frequentie van behandelcontacten in trials hoger dan in de praktijk en speelt in trials het zogenaamde Hawthorne effect mee (een gunstiger uitkomst doordat patiënten hoopvoller zijn omdat zij meedoen aan een bijzondere behandeling in een bijzondere setting).

In het **vierde hoofdstuk** hebben wij dezelfde vraagstelling onderzocht, maar dan voor psychotherapie-trials. Van psychotherapie-trials was niet bekend welke exclusiecriteria het meest gebruikt worden. Dit hebben wij onderzocht in 20 psychotherapie-trials voor depressie. We hebben gevonden dat psychotherapie-trials minder consistent waren in het gebruik van exclusiecriteria dan antidepressiva-trials. De volgende criteria worden veel gebruikt en zijn mogelijk van invloed op de generaliseerbaarheid van de resultaten van psychotherapie-trials voor depressie: ‘niet voldoen aan de minimum ernst ( $\text{HAMD} \leq 14$ )’; ‘misbruik of afhankelijkheid

van drugs en/of alcohol' en 'gebruik van medicatie of electroconvulsie therapie voorafgaand aan de psychotherapie'. Aangezien de exclusiecriteria in psychotherapie-trials niet consistent worden gebruikt, was het niet mogelijk om een percentage ROM patiënten te berekenen dat in aanmerking zouden komen voor deelname. Wel hebben we gevonden dat de invloed van het gebruik van de afzonderlijke exclusiecriteria op behandelresultaat in de dagelijkse praktijk laag was: 'misbruik van alcohol en/of drugs' had geen invloed en de invloed van de andere twee exclusiecriteria was gering. Ook bij de psychotherapietrials is onze interpretatie van de gevonden resultaten de generaliseerbaarheid van de resultaten waarschijnlijk minder ernstig wordt bedreigd door het gebruik van exclusiecriteria dan eerder werd gedacht. Waarschijnlijk geldt ook voor psychotherapie dat andere factoren, zoals genoemd in hoofdstuk 3, het verschil in behandelresultaat tussen de dagelijkse praktijk en trials kunnen verklaren.

In het **vijfde hoofdstuk** hebben wij de socio-demografische en socio-economische kenmerken (SES kenmerken) van deelnemers aan depressie-trials in kaart gebracht. Hiervoor hebben wij 45 antidepressiva-trials en 19 psychotherapie-trials geïnccludeerd. We hebben gevonden dat de rapportage van SES kenmerken niet eenduidig is en dat er vaak beperkte informatie gegeven wordt. Vooral vermelding van opleidingsniveau, sociaaleconomische status en inkomen wordt vaak achterwege gelaten, terwijl die wel van invloed kunnen zijn op de behandeluitkomst. Uit dit onderzoek is gebleken dat deelnemers aan depressie-trials gemiddeld 41 jaar zijn, voornamelijk vrouw (62%) en voornamelijk blank (89%) zijn. Onze conclusie is dat standaardisatie van de rapportage van SES kenmerken in RCTs de vergelijking tussen trials en met de dagelijkse praktijk ten goede zou komen.

In het **zesde hoofdstuk** hebben wij de SES kenmerken van deelnemers aan depressie-trials (zoals gevonden in hoofdstuk 5) met die van patiënten uit de dagelijkse praktijk vergeleken. Wij hebben hiervoor weer de 626 depressieve patiënten die hierboven genoemd werden geïnccludeerd. Deze patiënten ondergingen een ROM meting bij binnenkomst en hadden tenminste 1 vervolgmeting. Wij hebben gevonden dat trialdeelnemers ouder, vaker van het mannelijk geslacht, vaker blank en vaker ongetrouwd waren dan patiënten uit de dagelijkse praktijk. Deze verschillen bleken echter klein te zijn. Opvallend was dat veel meer trialdeelnemers betaald werk hadden gedurende hun behandeling dan patiënten uit de dagelijkse praktijk (verschil 34%). Het doen van betaald werk voorspelde een betere behandeluitkomst bij depressie in de dagelijkse praktijk.

## ALGEMENE DISCUSSIE

Onze studies geven inzicht in het verschil in behandelresultaat voor depressie tussen trialsettings en de dagelijkse praktijk. We kunnen concluderen dat clinici, zoals dr. X, gelijk hebben, als zij stellen dat de resultaten in de dagelijkse praktijk vaak minder hoopvol zijn dan RCTs suggereren. Ook kunnen we concluderen dat clinici gelijk hebben als zij stellen dat hun patiënten uit de “echte wereld” verschillen van deelnemers aan trials; patiënten uit de dagelijkse praktijk zijn vaak minder ernstig ziek dan die in trials, maar ze zijn wel vaak suïcidaal en hebben in meerderheid andere psychiatrische stoornissen of verslavingen, allemaal verschijnselen die bij trials juist redenen zijn om mensen uit te sluiten voor deelname. Ook hebben patiënten uit de dagelijkse praktijk vaak wél antidepressiva gebruikt voordat ze aan psychotherapie beginnen. Daarnaast hebben depressieve patiënten in de dagelijkse praktijk veel minder vaak betaald werk tijdens hun behandeling dan deelnemers aan depressietrials. Onze belangrijkste bevinding is echter, in tegenstelling tot het vermoeden van veel clinici zoals dr. X: “in aanmerking komen voor een depressie trial (voldoen aan alle criteria) is niet van invloed op het behandelresultaat in de dagelijkse praktijk”. Met andere woorden: als in de dagelijkse praktijk alleen nog de “schone” depressieve patiënten die in aanmerking komen voor deelname aan RCTs zouden worden behandeld, dan zal het behandelresultaat niet sterk verbeteren. De verschillen tussen trial deelnemers en patiënten uit de dagelijkse praktijk verklaren het verschil in behandelresultaat tussen RCTs voor depressie en de dagelijkse praktijk dus niet.

In de algemene discussie zijn we uitgebreider ingegaan op een aantal andere mogelijke verklaringen voor het verschil tussen efficacy en effectiveness bij depressiebehandeling. Waarschijnlijk zijn er andere verschillen tussen trialdeelnemers en patiënten uit de dagelijkse praktijk die van invloed zijn op het behandelresultaat: verschillen in motivatie en therapietrouw en in de prognostische kenmerken van de depressie. Daarnaast zijn er verschillen tussen behandelaars die meedoen aan een trial en behandelaars in de dagelijkse praktijk: verschillen in werkdruk, motivatie en protocolgetrouwheid. De polikliniek waar een trial wordt uitgevoerd verschilt van de dagelijkse praktijk: trials worden vaak uitgevoerd in gespecialiseerde centra en er wordt voor een trial veel geïnvesteerd in therapietrouw en het voorkomen van uitval van behandelafspraken. Waarschijnlijk is het placebo effect in RCTs groter dan in de dagelijkse praktijk, wat bijdraagt aan het verschil in behandelresultaat tussen trials en de dagelijkse praktijk. Tot slot is er meestal sprake van publicatiebias bij RCTs: trials die een positief resultaat laten zien worden vaker gepubliceerd dan trials die een negatief effect of geen effect hebben gevonden. Het feit dat deze laatste trials niet worden gepubliceerd, vergroot de verschillen tussen in meta-analyses gerapporteerde efficacy en effectiveness.

Er zijn drie belangrijke beperkingen in dit onderzoeksproject: beperkingen aan de kant van de RCT resultaten, beperkingen in de ROM data en beperkingen in de generaliseerbaarheid van onze bevindingen. Ten eerste was er in RCTs voor depressie gebrekkige consistentie in het gebruik van meetinstrumenten, definitie van behandel-effect en het gebruik van exclusie criteria. Door inconsistente in gebruik van meetinstrumenten en definities van behandeluitkomst in RCTs is het mogelijk dat de efficacy uitkomsten in meta-analyses minder valide zijn dan ze lijken. In ons onderzoek hebben we een "strengere" cut-off gebruikt voor onze definitie van remissie. Het is daardoor mogelijk dat in werkelijkheid het verschil tussen efficacy en effectiveness bij depressiebehandeling minder groot is dan wij gevonden hebben. Ten tweede worden behandelgegevens niet meegenomen in ROM. Informatie over de behandeling hebben wij verzameld door middel van uitgebreid status onderzoek. Naast de grote tijdsinvestering die dit status onderzoek vergde, was het soms lastig om de benodigde informatie uit de statussen te halen. Het is erg aanbevelenswaardig als in de toekomst behandelgegevens onderdeel zijn van ROM. Daarnaast was er bij ROM sprake van een hoge loss-to-follow-up: slechts 50% van de patiënten die een eerste ROM meting hadden kregen een vervolgmeting. De hoge loss-to-follow-up in onze ROM data, lijkt inherent aan onderzoek in de dagelijkse praktijk: bij STAR\*D worden vergelijkbare percentages gevonden. We hebben geprobeerd om selectiebias door loss-to-follow-up (patiënten die uitvallen zouden kunnen verschillen van patiënten die niet uitvallen, waardoor het behandel-effect niet meer generaliseerbaar is naar de hele patiëntengroep) zoveel mogelijk te ondervangen. Wij hebben de verschillen tussen de patiënten met alleen een ROM meting bij binnenkomst en die met tenminste één vervolgmeting onderzocht: de verschillen waren minimaal. Ook hebben wij met een statistische methode gecorrigeerd voor ontbrekende data. Tot slot zijn er, ondanks de hoge mate van representativiteit van onze ROM populatie, toch enige beperkingen in de generaliseerbaarheid van onze resultaten. Onze bevindingen zijn waarschijnlijk alleen van toepassing op poliklinisch behandelde depressieve patiënten uit de tweede lijn (verwezen door hun huisarts voor behandeling bij een GGZ instelling) en niet op patiënten met een depressie in de huisartsenpraktijk, in vrijgevestigde praktijken (de eerste lijn) of in academische centra (de derde lijn). Aangezien patiënten alleen gemeten kunnen worden in ROM als zij het Nederlands voldoende machtig zijn, hebben we niet kunnen onderzoeken in hoeverre onze resultaten generaliseerbaar zijn naar alle niet-westerse immigranten.

### **Mogelijkheden voor toekomstig onderzoek**

Aangezien zoveel depressieve patiënten geen ROM vervolgmeting blijken te krijgen, zou dit een belangrijk onderwerp kunnen (en moeten?) zijn voor toekomstig onderzoek. Wellicht bestaan er bepaalde groepen depressieve patiënten die een hoog risico lopen om hun behandeling vroegtijdig af te breken? Indien er door middel van onderzoek achterhaald kan worden om welke patiënten dit gaat, zouden deze patiënten in een zeer vroeg stadium

kunnen worden opgespoord. Zij hebben misschien een specifieke benadering nodig om in behandeling te blijven en een goede evaluatie te krijgen van die behandeling. Dit is belangrijk, aangezien het afronden van een (succesvolle) behandeling voorspellend is voor de prognose van deze patiënten. Ook is het van belang om te weten welke behandelaars patiënten niet doorsturen voor een ROM meting. Het is mogelijk dat er specifieke beroepsgroepen (artsen, psychologen, of sociaal-psychiatrisch verpleegkundigen) zijn die het belang van ROM niet direct onderschrijven. Ook is het mogelijk dat clinici die hun patiënten niet doorsturen bepaalde andere gemeenschappelijke kenmerken hebben zoals leeftijd, mate van ervaring, werkdruk etc. Onderzoek onder clinici zou aan het licht kunnen brengen wat zij nodig hebben om de noodzaak te voelen hun behandelingen systematisch te (laten) evalueren. ROM zou kunnen worden verbeterd met de kennis die opgedaan wordt uit dergelijk onderzoek. Daarnaast is verder onderzoek naar de opzet van ROM zeer aan te bevelen. In tijden van financiële malaise en bezuinigingen wordt de roep om minder vragenlijsten per ROM-meting groter. Dit zou echter de bruikbaarheid van ROM als behandel-evaluatie en als wetenschappelijke instrument in gevaar kunnen brengen. Toekomstig onderzoek naar de noodzakelijke ingrediënten van ROM is daarom hard nodig.

In dit proefschrift hebben wij een aantal verschillen tussen deelnemers aan depressie-trials en patiënten uit de dagelijkse praktijk uit Rivierduinen onderzocht. Om na te gaan of onze resultaten inderdaad generaliseerbaar zijn naar depressieve patiënten die ambulante behandeling zoeken bij GGZ instellingen zou het waardevol zijn om na te gaan of in andere GGZ instellingen dezelfde verschillen worden gevonden (replicatie van ons onderzoek). Uiteraard zijn er meer verschillen te vinden tussen trial deelnemers en patiënten uit de dagelijkse praktijk dan wij hebben onderzocht. Verder onderzoek naar deze verschillen zou waardevol zijn, zeker naar kenmerken die wij in dit onderzoek niet konden bekijken wegens onvoldoende beschikbare informatie, zoals de voorgeschiedenis van de patiënt. Tot slot zou het heel interessant zijn om het huidige onderzoek uit te breiden naar andere psychiatrische stoornissen, zoals angststoornissen.

In dit proefschrift hebben wij gevonden dat het behandel-effect uit de dagelijkse praktijk achter blijft bij RCTs naar depressie behandeling. We hebben ook gevonden dat er weliswaar veel verschillen zijn tussen deelnemers aan depressie-trials en depressieve patiënten uit de dagelijkse praktijk, maar dat die het verschil in behandel-effect niet kunnen verklaren. Wij hopen dat de resultaten die wij hebben gepresenteerd in dit proefschrift geen aanleiding zijn tot somberheid, maar juist een stimulans zal zijn voor verder onderzoek naar behandeluitkomsten voor depressie in de praktijk en alle aspecten die daarmee samenhangen. Met de resultaten van dit toekomstig onderzoek zal men waarschijnlijk in staat zijn om therapietrouw bij patiënten en behandelaars te verbeteren en in de toekomst wellicht zelfs “behandeling op maat” voor de individuele patiënt die aan een depressie lijdt te leveren.