

## Samenvatting (Summary in Dutch)

Depressieve stoornissen zijn wijdverspreid, hebben nadelige gevolgen voor de kwaliteit van leven van patiënten en hun familieleden. Deze stoornissen worden geassocieerd met een verhoogde mortaliteit, hoger gebruik van medische diensten en aanzienlijke economische kosten. Hoewel er goede effectieve behandelingen zijn (bijvoorbeeld cognitieve gedragstherapie), zal slechts ongeveer de helft van de depressieve patiënten worden herkend en behandeld. Verder wordt geschat dat onder optimale omstandigheden (d.w.z., alle patiënten worden herkend, behandeld en zijn 100% trouwe aan de therapie), de ziektelast van depressieve stoornissen slechts ongeveer voor een derde door behandelingen verminderd kan worden. Preventieve interventies kunnen een alternatieve strategie zijn om een verdere vermindering te bereiken van de ziektelast die door depressieve stoornissen veroorzaakt wordt.

In de meta-analyse beschreven in **hoofdstuk 2**, vonden we een gemiddelde incidentieratio van 0,79 (95% CI 0,69 - 0,91), hetgeen een daling van 21% in de incidentie van depressieve stoornissen in interventiegroepen in vergelijking met controlegroepen suggereert. De heterogeniteit was laag ( $I^2 = 24\%$ ). Om één geval van een depressieve stoornis te voorkomen, was de behandeling van 20 personen noodzakelijk. Sensitiviteitsanalyses toonden geen verschillen aan tussen de aard van preventie (d.w.z., selectief, geïndiceerd of universeel), noch tussen het type interventie (d.w.z., cognitieve gedragstherapie, interpersoonlijke psychotherapie of andere therapieën). Preventie van depressie lijkt mogelijk, en kan naast de acute behandeling een effectieve wijze zijn om het ontstaan van een depressieve stoornis te voorkomen of tenminste te vertragen. Zo kan het een bijdrage te leveren aan de vermindering van de ziektelast en de door depressieve stoornissen veroorzaakte economische kosten.

Web-based interventies bleken effectief te zijn bij het verminderen van de ernst van depressieve klachten. Het is echter niet bekend of web-based interventies ook het ontstaan van een depressie effectief kunnen voorkómen. In **hoofdstuk 3** beschreven we het design van een gerandomiseerde gecontroleerde trial. Het doel van de studie was de (kosten-) effectiviteit van een geïndiceerde web-based begeleide zelfhulp interventie (GET.ON Mood Enhancer Prevention) te evalueren. Volwassenen met subklinische depressie (N = 406) werden geworven uit de algemene bevolking en willekeurig toegewezen aan ofwel de web-based interventie ofwel gebruikelijke zorg. De primaire uitkomstmaat was de tijd tot optreden van een depressieve stoornis binnen een follow-up periode van 12 maanden. Depressieve stoornissen werden gediagnosticeerd met een telefonisch gestructureerd klinisch interview (SCID) volgens DSM-IV criteria. De tijd tot aan het begin van een depressieve stoornis werd geëvalueerd met behulp van Life charts. Secundaire uitkomstmaten waren veranderingen in verschillende indicatoren van de ernst van depressieve klachten, angst en kwaliteit van leven van baseline tot post-

treatment of tot 6 maanden en 12 maanden follow-up. Daarnaast hebben wij een gezondheidseconomische evaluatie vanuit maatschappelijk oogpunt en vanuit het perspectief van de gezondheidszorg uitgevoerd.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we de effectiviteit van de web-based interventie in de behandeling van subklinische depressie. In totaal werden 406 deelnemers in de studie geïnccludeerd. De gemiddelde duur van de behandeling was 5,84 weken (SD = 4,37). Gemiddeld hebben deelnemers 4,93 van 6 sessies afgesloten. In vergelijking met de controlegroep ( $d = 0,29$ , 95% CI 0,10 - 0,49), toonden deelnemers in de interventie groep een significant hogere pre-post vermindering van depressieve klachten ( $d = 1,06$ , 95% CI 0,86 - 1,27). De bijbehorende effectgrootte tussen de groepen was  $d = 0,69$  (95% CI 0,49 - 0,89). Voor de 6 maanden follow-up was het effect lager,  $d = 0,28$  (95% CI 0,09 - 0,48), maar nog steeds statistisch significant [ $F(1, 403) = 9,240$ ;  $p = ,003$ ]. De resultaten ondersteunen de veronderstelling dat gedragsactivering gelieerd aan problem-solving therapy een effectieve behandeling voor depressieve klachten is.

In **hoofdstuk 5** was het doel te evalueren in hoeverre de web-based begeleide zelfhulp interventie het ontstaan van een depressieve stoornis kan voorkomen. Van de 406 gerandomiseerde deelnemers (gemiddelde leeftijd 45, 73,9% vrouwen), hebben 335 (82%) de telefonische follow-up na 12 maanden voltooid. In de interventiegroep maakten 55 deelnemers (34%) en in de controlegroep 84 deelnemers (49%) een depressieve episode mee. De Cox regressie-analyse toonde bij de 12-maanden follow-up een hazard ratio van 0,59 (95% CI 0,42 - 0,82;  $p = ,002$ ). Om een geval van een depressieve stoornis te voorkomen was de behandeling van 6 (95% CI 3,9-14,6) personen noodzakelijk. Onder de deelnemers met subklinische depressie verminderde de web-based begeleide zelfhulp interventie in vergelijking met gebruikelijke zorg de incidentie van een full-blown depressieve stoornis in een follow-up periode van 12 maanden.

In **hoofdstuk 6** werd onderzocht of het gebruik van de web-based interventie een goede verhouding heeft tussen de kosten en de klinische effecten. Het belangrijkste resultaat van de kosten-batenanalyse waren depressie-vrije jaren (depression-free years, DFYs). DFYs waren gebaseerd op het aantal van depressie-vrije weken tot het ontstaan van een depressieve episode binnen de 12 maanden follow-up periode. Er werden significant meer DFYs gewonnen in de interventiegroep (0,82 versus 0,70). In de kosten-utiliteitsanalyse werden kwaliteit-gecorrigeerde levensjaren (quality-adjusted life years; QALY's) gebruikt. QALYs waren gebaseerd op de EQ-5D-3L (EuroQol) en de SF-6D (op basis van de SF-12v1). In de interventiegroep werden meer QALYs gewonnen dan in de controlegroep. Het verschil was alleen significant wanneer deze werd gemeten met de gevoeliger SF-6D. De incrementele kosten per deelnemer bedroegen €136. Vanuit het perspectief van de gezondheidszorg, en uitgaande van een willingness-to-pay van € 20.000 (£ 17.000), was de kans dat de interventie kosteneffectief bleek 99% voor het verkrijgen van één DFY; en 64% of 99% voor het verkrijgen

van respectievelijk één EQ-5D en één SF-6D QALY. Onze studieresultaten ondersteunen richtlijnen voor de behandeling van depressie die web-based interventies voor de behandeling van subklinische depressie aanbevelen.

De behandelcapaciteit voor psychologische behandelingen beperkt. In **hoofdstuk 7** hebben we daarom de effectiviteit van de web-based interventie met een minimale, adherence-focused begeleiding bij de behandeling van subklinische depressie onderzocht. Deelnemers met subklinische depressie (CES-D  $\geq$  16, geen depressieve stoornis volgens DSM-IV criteria, N = 204) die via een grote zorgverzekeraar werden aangeworven, werden willekeurig toegewezen aan de web-based interventie of aan een wachtlijst controleconditie met onbeperkte toegang tot gebruikelijke zorg. De primaire uitkomstmaat was de vermindering van depressieve klachten, die door geblindeerde beoordelaars op de nameting met een diagnostisch interview (Quick Inventory of Depressive Symptomatology; QIDS) gemeten werd. Er was een statistisch significant verschil op de QIDS ten gunste van de interventiegroep [ $F(1,201) = 11.31, p = .001$ ]. Dit komt overeen met een gemiddelde effectgrootte van  $d = 0,40$  (95% CI 0.12 - 0,68). Om een behandelingsrespons te bereiken was de behandeling van 7 (95% CI 3,7 - 41,2) personen noodzakelijk. Significante effecten in het voordeel van de interventiegroep werden ook gevonden voor de secundaire uitkomstmaten: kwaliteit van leven, angst en slaapproblemen.

De primaire doelstelling van dit onderzoek was om de klinische- en kosteneffectiviteit van een web-based zelfhulp interventie te evalueren. In **hoofdstuk 8** werden de belangrijkste resultaten van beide studies samengevat. De resultaten van onze meta-analyse toonden aan dat psychologische interventies een depressie kunnen voorkomen, of depressieve stoornissen ten minste kunnen vertragen (hoofdstuk 2). De resultaten van onze eerste gerandomiseerde gecontroleerde studie toonde een grotere vermindering van depressieve klachten in de interventiegroep in vergelijking met de controlegroep bij de nameting aan. Dit effect bleef tot de 6 en 12 maanden follow-up stabiel (hoofdstuk 4). De resultaten van de studie toonde aan dat de web-based zelfhulp interventie het risico op het ontstaan van een depressie effectief kon verminderen of vertragen. Het number needed to treat (NNT) om één nieuw geval van depressieve stoornissen te voorkomen was vergelijkbaar met NNTs in de psychotherapeutische behandeling van depressieve stoornissen (hoofdstuk 5). Bovendien heeft de interventie een grote kans om kosteneffectiever te zijn dan gebruikelijke zorg (hoofdstuk 6). Uit de resultaten van het tweede onderzoek bleek dat dezelfde web-based interventie met adherence-focused begeleiding vergeleken met een wachtlijst controlegroep tot een vermindering van geobserveerde en zelfgerapporteerde depressieve klachten resulteerde (hoofdstuk 7).

We hebben een aantal beperkingen van de gerandomiseerde gecontroleerde studies gevonden. (1) Wij hebben niet beoordeeld of deelnemers ooit in hun leven aan een depressieve stoornis hebben geleden. Resultaten van de eerste studie hebben waarschijnlijk betrekking op een

gemengde steekproef van eerste depressie en terugkerende depressieve stoornissen. Daarom kunnen we niet vaststellen of de interventie in de twee subpopulaties even effectief is. Bovendien hebben we niet bepaald of andere (chronische) ziekten aanwezig waren. (Chronische) ziekten kunnen ook een risico-indicator voor het ontstaan van een depressieve stoornis zijn. (2) Wij hebben gebruikelijke zorg niet gestandaardiseerd, zodat het gebruik van ondersteunende diensten onder de deelnemers in de controlegroep sterk kan variëren. Dit zou de interne validiteit van de studies beperkt kunnen hebben. (3) We hebben het gebruik van antidepressiva als onderdeel van gebruikelijke zorg toegestaan. Zo kunnen we niet uitsluiten dat niet alleen de web-based interventie voor het verminderen van depressieve klachten oorzakelijk was. (4) De eerste gerandomiseerde gecontroleerde trial had een follow-up periode van slechts 12 maanden. Daarom kunnen wij niet uitsluiten dat de web-based zelfhulp interventie alleen het ontstaan van depressieve stoornissen heeft vertraagd in plaats van voorkomen. (5) In de eerste studie waren de studiegroepen niet gebalanceerd met betrekking tot de menselijke aandacht omdat er geen eCoach was betrokken bij de web-based psycho-educatieve interventie. Derhalve kan niet worden uitgesloten dat de waargenomen preventieve effecten deels werden veroorzaakt door de menselijke aandacht en niet alleen door de interventie. Met betrekking tot de tweede studie, kunnen we een potentieel nocebo-effect niet uitsluiten, hoewel de deelnemers in de controlegroep volledige toegang hadden tot gebruikelijke zorg. (6) In de eerste studie werden depressieve klachten alleen geëvalueerd door zelfrapportage. (7) We hebben niet de duur van de depressieve klachten op de voormeting gemeten, wat betekent dat we niet weten of depressieve klachten voor het eerst optraden of aanhoudend waren. Daarom weten we niet of de vermindering van depressieve klachten werd beïnvloed door de duur van de depressieve klachten. (8) Voor de generaliseerbaarheid van de onderzoeksresultaten moet rekening worden gehouden dat de deelnemers in onze studies in vergelijking met de algemene populatie hoger opgeleid en voornamelijk vrouwen waren. Het kan zijn dat op grond van een verhoogde opleidingsniveau studie deelnemers meer gemotiveerd zijn om deel te nemen aan web-based interventies en daarom meer responsief zijn.

Bovendien worden de implicaties voor de klinische praktijk en generaliseerbaarheid van de resultaten naar de algemene bevolking geopenbaard. Zo tonen beide studies aan dat psychologische interventies voor subklinische depressie kunnen leiden tot aanzienlijke en klinisch significante effecten. Bovendien, terwijl de meerderheid van niet-web-based psychologisch interventies van 10 of meer sessies bestonden, bereikten we vergelijkbare effecten met een kortere interventie van zes modules. Wel moeten de volgende aspecten in ogenschouw worden genomen voordat een landelijke implementatie mogelijk zou zijn. Er zijn (1) meer studies nodig die de resultaten repliceren. (2) De individuele eCoach feedback in deze web-based interventie belemmert grootschalige implementatie. (3) Dezelfde technische

middelen die beschikbaar zijn in het onderzoek context (bijvoorbeeld redelijke internetverbindingen), zouden niet beschikbaar kunnen zijn als de interventie grootschalig geïmplementeerd wordt. (4) De integratie van de interventie in de primaire zorg is niet alleen afhankelijk van de beschikbaarheid van technische eisen en de bereidheid in de doelgroep gebruik te maken van de interventie, maar ook van de bereidheid van artsen en psychologen patiënten naar een web-based interventie te verwijzen. (5) Het is niet duidelijk hoe web-based interventies op de markt kunnen worden gebracht.

Tot slot, hebben wij een aantal ideeën voor toekomstig onderzoeksvragen besproken. Bijvoorbeeld, hoeveel steun door een eCoach in web-based interventies nodig is, hoe groot de acceptatie van web-based interventies in de doelgroep is, wie het meest van preventieve (web-based) interventies profiteert, wat we weten over de negatieve impact van web-based interventies en hoe mannen kunnen worden bereikt om deel te nemen in (web-based) preventieve interventies.

Samengevat hebben beide gerandomiseerde gecontroleerde studies aangetoond dat GET.ON Mood Enhancer Prevention effectief is bij de behandeling subklinische depressie en in de preventie van depressieve stoornissen. Bovendien heeft de web-based interventie een goede prijs-prestatie verhouding. De interventie kan in verschillende eCoaching-formaten ook op de lange termijn leiden tot klinisch relevante veranderingen. Onze studies ondersteunen de aanbevelingen van klinische richtlijnen voor de behandeling van depressie die psychosociale interventies van lage intensiteit aanraden om (aanhoudende) subklinische depressieve klachten en milde tot matige depressie te gaan beheren. Web-based interventies zouden een aanvulling op de traditionele psychologische interventies kunnen zijn. De ruime verspreiding van web-based preventieve interventies kan een veelbelovende strategie zijn om de last van de ziekte veroorzaakt door een depressie efficiënt te verlichten.

