



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Things change: The early identification of patients with an unfavourable prognosis**

Boer, S.

### **Citation**

Boer, S. (2020, November 5). *Things change: The early identification of patients with an unfavourable prognosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/138009>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/138009>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/138009> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Boer, S.

**Title:** Things change: The early identification of patients with an unfavourable prognosis

**Issue date:** 2020-11-05

# Addendum

Nederlandse Samenvatting (*Summary in Dutch*)

Dankwoord (*Acknowledgements in Dutch*)

Curriculum Vitae

List of publications

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### Introductie

Wereldwijd hebben 3.4 miljard mensen één of meer chronische aandoeningen. Chronische aandoeningen vormen niet alleen een aanzienlijke last voor patiënten en hun families, waarbij de zelfredzaamheid en deelname aan activiteiten in de samenleving in het geding zijn, maar chronische aandoeningen hebben ook een impact op de maatschappij, vooral door de kosten die deze aandoeningen met zich meebrengen, bijvoorbeeld ziektekosten of kosten door productiviteitsverlies. Een chronische aandoening wordt gedefinieerd als een gezondheidstoestand of langdurige ziekte ( $\geq 3$  maanden) met aanhoudende klachten en weinig tot geen progressie. In dit proefschrift wordt gefocust op vier chronische aandoeningen, namelijk: depressieve stoornissen, angststoornissen, hypertensie en astma.

De behandeling van deze chronische aandoeningen is gericht op het verbeteren van het dagelijks functioneren van de patiënt, het minimaliseren van symptomen en behoud van de kwaliteit van leven. Het belangrijkste doel van de behandeling is dan ook om de chronische aandoening onder controle te krijgen, en te houden. De geïnitieerde behandeling leidt echter niet altijd tot de gewenste resultaten. Het uitblijven van de gewenste resultaten leidt tot een groep van patiënten waarbij de behandeling zonder duidelijk effect wordt voorgezet; dit brengt met zich mee een verhoogd risico op symptomen en onnodige kosten voor de maatschappij. Dit zijn patiënten met een ongunstige prognose, in de zin dat de ingezette behandeling geen positief effect op de aandoening heeft.

Het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek was om patiënten met een verhoogd risico op een ongunstige prognose vroegtijdig in de behandeling te identificeren, en hiermee mogelijk een proactieve benadering te faciliteren en daarmee de prognose te verbeteren. Om dit doel te bereiken, hebben we risicomodellen ontwikkeld waarmee de behandelaar op een gemakkelijke manier patiënten kan identificeren met een verhoogd risico op een ongunstige prognose.

De risicomodellen zijn ontwikkeld op basis van patiëntkenmerken, klinische variabelen en tevens informatie over de vroege behandelings respons van de patient.

### *Depressieve stoornissen en angststoornissen*

Depressieve- en angststoornissen zijn de meest voorkomende psychische stoornissen, met een prevalentie van respectievelijk 298 en 273 miljoen patienten wereldwijd,

en in vergelijking met andere psychische stoornissen worden deze stoornissen geassocieerd met de meeste arbeidsongeschiktheidsdagen per jaar en de hoogste economische lasten. Ongeveer 20% van de patiënten met een depressieve stoornis is niet hersteld na twee jaar behandeling, voor angststoornissen is dit meer dan 50% van de patiënten. Een langdurige behandeling wordt vaak geassocieerd met de leeftijd van de patiënt, huisvestingssituatie, familiegeschiedenis, de ernst van de symptomen en co-morbide aandoeningen. Daarnaast hebben verschillende studies over specifieke (medicamenteuze) behandelingen aangetoond dat respons op de behandeling binnen twee tot acht weken een indicatie van verder herstel kan zijn.

### *Hypertensie*

Hypertensie, ofwel verhoogde bloeddruk, is één van de meest prominente risicofactoren van cardiovasculaire morbiditeit en sterfte. Wereldwijd hebben meer dan 1 miljard mensen hypertensie. Voor de meer dan 75% van de patiënten blijft de controle van de bloeddruk suboptimaal, daarmee houden deze patiënten een verhoogd risico op bijvoorbeeld beroertes en coronaire hartziekten. Een langdurige ongecontroleerde bloeddruk wordt vaak geassocieerd met roken, therapietrouw, leeftijd, opleidingsniveau, etniciteiten, body mass index (BMI) en de bloeddruk bij aanvang van behandeling. Ondanks de vaak genoemde voordelen van het herhaaldelijk meten van de bloeddruk, wordt slechts beperkt gebruik gemaakt van deze metingen in prognostisch modellen.

### *Astma*

Astma is een veelvoorkomende chronische ademhalingsziekte, en treft ten minste 235 miljoen mensen wereldwijd, waarvan 50-60% de astma niet onder controle heeft. Ongecontroleerde astmapatiënten lopen een verhoogd risico op een bezoek aan de spoedeisende hulp, een ziekenhuisopname, of zelfs de dood, als gevolg van een ernstige exacerbatie (astma-aanval). Ongecontroleerde astma wordt vaak geassocieerd met roken, lagere sociaaleconomische status, lage therapietrouw, comorbiditeiten en etniciteit. Bovendien suggereren verschillende studies van lange termijn resultaten dat de controle van astma al kan worden beoordeeld op een evaluatie van drie maanden.

### **De belangrijkste bevindingen van dit proefschrift**

In hoofdstuk 2 hebben we de impact van behandelingsduur op het gebruik van de geestelijke gezondheidszorg beschreven en gekwantificeerd voor patiënten met depressieve- en angststoornissen. Deze studie toont de relevantie van de vroegtijdige identificatie van patiënten met een ongunstige prognose; patiënten met een langere behandelingsduur hebben een grote invloed op het gebruik van de middelen in de geestelijke gezondheidszorg. In de geestelijke gezondheidszorg wordt meer dan 60%

van de middelen besteed aan slechts 25% van de patiënten met een behandelingsduur van minimaal twee jaar. Tevens heeft deze studie aangetoond dat de intensiteit van de behandeling bij deze patienten al in de eerste zes maanden hoger ligt ten opzichte van patiënten met een kortere behandelingsduur, en de intensiteit van de behandeling neemt niet af na verloop van tijd.

In hoofdstuk 3 hebben we ons gericht op het vroegtijdig identificeren van patiënten met een langere behandelingsduur; te weten patiënten met depressieve- en angststoornissen. De resultaten van deze studie tonen aan dat, na een behandeling van 2-6 maanden, een hoger aantal en/of meer ernstige symptomen (de symptoomscore) een sterke voorspeller zijn voor een langere behandelingsduur. Met deze informatie wordt het gemakkelijker om relatief vroeg in de behandeling patiënten te identificeren met een verhoogd risico op een ongunstige prognose; een langere behandelingsduur. Ongeacht de symptoomscore bij start van de behandeling.

In hoofdstuk 4 hebben we ons gericht op het vroegtijdig identificeren van patiënten met een verhoogd risico op aanhoudende hypertensie; gedefinieerd als een bovendruk > 140 mmHg. Patiënten hebben voor deze studie zelf thuis de bloeddrukmetingen gedaan. De resultaten van deze studie tonen aan dat een combinatie van een verhoogde bloeddruk bij de start van de behandeling, en een verhoogde bloeddruk na twee maanden behandeling, een sterke voorspeller is voor aanhoudende hypertensie na één jaar behandeling.

In hoofdstuk 5 hebben we ons gericht op het vroegtijdig identificeren van astmapatiënten met een verhoogd risico op een ongunstige prognose, zoals (ernstige) exacerbaties, beperking van de luchtstroom en/of neveneffecten van medicatie. De resultaten van deze studie tonen aan dat de identificatie van patiënten met een verhoogd risico verbetert wanneer we karakteristieken bij de start van de behandeling combineren met informatie na drie maanden behandeling. Het risicomodel wordt opgebouwd met de variabelen geslacht, de mate van astmacontrole (ACQ-score) en de indicatie van exacerbatie in het voorgaande jaar bij start van de behandeling, na drie maanden behandeling worden de variabelen rook-status, de ACQ-score en de indicatie van exacerbaties in de voorgaande drie maanden toegevoegd aan het risicomodel.

In hoofdstuk 6 hebben we bij astmapatiënten onderzocht of zij meer baat hebben bij een FeNO-gedreven behandeling, of een traditionele symptoom-gedreven behandeling. FeNO staat voor de hoeveelheid stikstofmonoxide (NO) in uitgeademde lucht. De hoeveelheid NO is groter als er een ontsteking in de luchtwegen zit. Voor deze studie

hebben we onderscheid gemaakt tussen vooraf gedefinieerde subgroepen op basis van FeNO (laag, medium, hoog). De resultaten van deze studie tonen aan dat een FeNO-gedreven behandeling effectief is voor patiënten met een laag FeNO-niveau, waarbij het gebruik van medicatie veilig kan worden afgebouwd met behoud van astmacontrole en kwaliteit van leven. In de huisartsprijktijken heeft ongeveer 70% van de astmapatiënten een lage FeNO-meting, een FeNO-gedreven kan behandeling kan hier dan ook erg waardevol zijn.

### **Het voorspellen van een ongunstige prognose**

In dit proefschrift komen vier chronische medische aandoeningen aan bod met als doel patiënten met een ongunstige prognose vroegtijdig in de behandeling te identificeren. Bij de ontwikkeling van risicomodellen zijn verschillende variabelen getoetst; patiëntkenmerken, klinische waarden en tevens informatie over de vroegtijdige behandelings respons van de patiënt. Deze aanpak toonde twee conceptueel verschillende constructen van voorspellers van een ongunstige prognose.

#### *1. Niveau van controle: een weerspiegeling van een veelheid van voorspellers*

Het niveau van controle van een chronische aandoening is een sterke voorspeller van een ongunstige prognose; de symptoomscore in depressieve- en angststoornissen, de bloeddruk bij patiënten met hypertensie, en het niveau van astmacontrole bij patiënten met astma. Het niveau van controle van de chronische aandoening kan beschouwd worden als een gevolg van een breed scala aan onderliggende factoren, bijvoorbeeld comorbide condities, therapietrouw en patiëntkenmerken als BMI, fysieke inactiviteit en leeftijd. Deze factoren verliezen grotendeels hun voorspellend vermogen als de mate van controle wordt opgenomen in het voorspellingsmodel. Door gebruik te maken van één enkele variabele, het niveau van controle van de chronische aandoening is de voorspelling van een ongunstige prognose duidelijk vereenvoudigd.

#### *2. Informatie over vroegtijdige behandelings respons*

De toevoeging van vroegtijdige behandelings respons verhoogde de voorspellende prestaties voor het risico op een ongunstige prognose. In dit proefschrift hebben we de vroegtijdige behandelings respons gedefinieerd als een additionale meting na 2-6 maanden behandeling. Bij patiënten met hypertensie en astma omvatte het uiteindelijke voorspellingsmodel zowel een start-meting van het niveau van controle als een additionele meting van de vroegtijdige behandelings respons. Bij patiënten met depressieve en angststoornissen omvatte het voorspellingsmodel enkel de vroegtijdige behandelings respons. Vroegtijdige behandelings respons is het resultaat van verschillende aspecten met betrekking tot de effectiviteit van de behandeling zoals het

type behandeling en/of medicatie, het wederzijds vertrouwen tussen behandelaar en patiënt, therapietrouw of andere gedragsaspecten.

### **Conclusie**

Een groot deel van de kosten in de gezondheidszorg wordt besteed aan een relatief kleine groep van patiënten met een ongunstige prognose, reeds erkend, en tevens ondersteund door hoofdstuk 2 van dit proefschrift. Het is dan ook van groot belang om patiënten met een ongunstige prognose vroegtijdig in de behandeling te identificeren, waarmee proactief een momentum wordt gecreëerd om de behandeling te heroverwegen.

We bespraken twee conceptueel verschillende concepten met betrekking tot de verbetering van de identificatie van patiënten met een ongunstige prognose. Ten eerste kan het niveau van controle van de chronische aandoening beschouwd worden als een gevolg van een breed scala aan onderliggende factoren, die grotendeels hun voorspellende betekenis verliezen als het controleniveau in het voorspellingsmodel is opgenomen. Ten tweede verhoogt informatie over vroegtijdige behandelings respons de voorspellende prestaties voor het risico op een ongunstige prognose. De vroegtijdige behandelings respons is het resultaat van verschillende aspecten met betrekking tot de effectiviteit van de behandeling zoals het type behandeling en/of medicatie, het wederzijds vertrouwen tussen behandelaar en patiënt, therapietrouw of andere gedragsaspecten. Beide constructen kunnen een belangrijke rol spelen bij de vroegtijdige identificatie van patiënten met een ongunstige prognose in chronische aandoening niet beschreven in dit proefschrift (e.g. COPD, Diabetes).

Voor patiënten met een verhoogd risico op een ongunstige prognose kan bijvoorbeeld worden overwogen om extra evaluatiemomenten aan de behandeling toe te voegen, of het gebruik van andere medicatie kan worden overwogen, evenals sociale activatie of verhoogde focus op de vermindering van ongunstige leefomstandigheden. Voor patiënten met een laag risico kan de geïntiteerde behandeling worden voortgezet, het aantal evaluatiemomenten kan worden verminderd, of de evaluatiemomenten kunnen door de praktijkondersteuner worden uitgevoerd (in de eerstelijnszorg). Als gevolg hiervan heeft de behandelaar meer tijd voor een uitgebreide evaluatie, en eventueel medicamenteuze veranderingen, in de kleinere groep van patiënten met een verhoogd risico.

Kortom, dit proefschrift draagt bij aan de ontwikkeling van gepersonaliseerde geneeskunde, mogelijk leidend tot efficiënter gebruik van het zorgaanbod door het optimaliseren van de behandeling. Met de vroegtijdige identificatie van patiënten met



een verhoogd risico op een ongunstige prognose, bieden we een momentum om de behandeling te heroverwegen. Het uiteindelijke doel is natuurlijk om de prognose van de chronische aandoening dusdanig te beïnvloeden dat het risico op een ongunstige prognose wordt verkleind. De identificatie van patiënten met een verhoogd risico op een ongunstige prognose vertaalt zich echter niet automatisch in een betere prognose; het is uiteindelijk aan de behandelaar om te beslissen over de voorzetting van de behandeling.