

# CHAPTER 6

NEDERLANDSE SAMENVATTING  
(DUTCH SUMMARY)

Angststoornissen zijn veel voorkomende psychiatrische aandoeningen (ongeveer 1 op de 5 Nederlanders heeft, op enig moment in het leven een angststoornis). Onder de angststoornissen vallen de paniekstoornis (met of zonder agorafobie), de sociale fobie, de specifieke fobie, de agorafobie (zonder paniekstoornis), de gegeneraliseerde angststoornis (GAS), de obsessief-compulsieve stoornis (OCD), de posttraumatische stressstoornis (PTSS) en de acute stress stoornis. Complexe angststoornissen zijn angststoornissen die vaak ernstig zijn, gepaard gaan met andere stoornissen (comorbiditeit) en die moeilijk te behandelen zijn (therapie resistent). Aangezien complexe angststoornissen dus vaak een ernstig en chronisch beloop hebben is onderzoek naar risico factoren, onderliggende mechanismen en nieuwe behandelmogelijkheden gewenst. In dit proefschrift worden deze drie aspecten belicht en onderzocht. In het eerste deel van het proefschrift worden drie studies gepresenteerd waarin comorbiditeit (als mogelijke risico factor voor complexe angststoornissen) wordt onderzocht. In het tweede deel wordt een studie beschreven waarin een mogelijk onderliggend mechanisme dat een rol speelt in de ontwikkeling van angststoornissen (de “expectancy bias”) wordt onderzocht en in het derde deel wordt een studie naar een nieuwe behandeloptie (d-cycloserine) gepresenteerd. De drie onderdelen van dit proefschrift worden in dit hoofdstuk apart samengevat, gevolgd door enkele algemene conclusies.

### **Risicofactor voor complexe angststoornis; comorbiditeit**

#### *Achtergrond*

Comorbiditeit bij angststoornissen komt veel voor en is geassocieerd met ernstigere symptomen, een slechter beloop en verminderd functioneren.

Omdat comorbiditeit zo'n belangrijk gegeven is in het chronisch beloop van angststoornissen, zal hieronder eerst kort ingegaan worden op chroniciteit en vervolgens een aantal aspecten van comorbiditeit verder worden toegelicht.

De interpretatie van onderzoek naar chroniciteit wordt bemoeilijkt door het ontbreken van een eenduidige definitie van chroniciteit. Chroniciteit wordt gebruikt voor “het voortbestaan van angstsymptomen die voldoen aan de criteria voor een angststoornis”, maar ook voor “het voortbestaan van enige angstsymptomen” (zonder dat voldaan wordt aan de criteria voor een stoornis). Daarnaast worden chroniciteit en therapie resistentie vaak door elkaar gebruikt, hoewel dit overlappende, maar onderscheidbare fenomenen zijn. Een chronisch beloop is gedefinieerd als “het voortbestaan van symptomen, ongeacht de behandeling”, terwijl therapie resistentie wordt gedefinieerd als “het voortbestaan van symptomen gedurende een adequate behandeling”.

Bij schizofrenie en depressie is chroniciteit goed onderzocht, in angststoornissen veel minder. Dit gebrek aan onderzoek is goed zichtbaar in de huidige multidisciplinaire richtlijn; in de richtlijn voor angststoornissen komt de term “chronisch” (of “therapie resistent”) slechts zeven keer voor, terwijl er een heel hoofdstuk gewijd is aan therapie resistentie in de richtlijn schizofrenie en een aparte richtlijn is voor chronische depressie ([www.ggzrichtlijnen.nl](http://www.ggzrichtlijnen.nl)).

Er is een aantal grote projecten opgezet om dit hiaat in kennis te dichten; the Harvard/Brown Anxiety Research Program (HARP), De Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA), de Netherlands Obsessive Compulsive Disorder Association (NOCDA) studie en the Brown Longitudinal Obsessive Compulsive Study (Brown studie).

Deze studies hebben de kennis over het chronische beloop van angststoornissen aanzienlijk vergroot en ook de rol van comorbiditeit hierin meegenomen. Er is bijvoorbeeld door dit onderzoek aangetoond dat comorbiditeit een belangrijke onafhankelijke voorspeller van chroniciteit is, naast ernst van de ziekte. Het is van belang om te melden dat deze grote onderzoeken niet alle angststoornissen hebben meegenomen. De HARP en de NESDA studie hebben specifiek gekeken naar de paniekstoornis (met of zonder agorafobie), de sociale fobie en de gegeneraliseerde angststoornis. De NOCDA en de Brown studie hebben patiënten onderzocht met een obsessief-compulsieve stoornis (OCD).

Een tweetal belangrijke aspecten van comorbiditeit moeten nog genoemd worden. Ten eerste; de definitie van comorbiditeit. De officiële definitie van comorbiditeit is: “het tegelijk voorkomen van twee afzonderlijke ziekten”. Dat vormt een probleem in de psychiatrie, aangezien de huidige psychiatrische aandoeningen geclassificeerd worden op basis van de DSM-IV: Deze is gebaseerd op symptoom clusters en niet op afzonderlijke ziekten. Angst en depressie hebben, volgens de huidige DSM- classificatie, overlappende symptomen. Daarnaast zijn ook de huidige behandelingen deels overlappend. Critici van het DSM- classificatiesysteem noemen psychiatrische comorbiditeit dan ook een kunstmatig bijproduct van dit systeem en zien comorbiditeit meer als een ernstmaat: mensen met comorbide psychiatrische aandoeningen zijn er simpelweg slechter aan toe. En hoewel deze kritiek (deels) gegrond is, is er tot nu toe geen betere manier gevonden om psychiatrische ziekten te definiëren. Een indeling op bijvoorbeeld genetische of neurobiologische oorsprong bestaat (nog) niet.

Het tweede belangrijke aspect sluit hierbij aan: behandelaren blijken terughoudend in het diagnosticeren van alle comorbide stoornissen. Mogelijk denken ze dat het niet van belang is in de behandeling. Dat idee wordt gevoed door het gebrek aan aandacht voor comorbiditeit in de huidige richtlijnen voor behandelaren.

#### *Doel van het onderzoek*

In het eerste deel van dit proefschrift worden drie studies naar comorbiditeit bij angststoornissen gepresenteerd met als doel de kennis over dit onderwerp te vergroten om uiteindelijk klinische implicaties en richtlijnen voor de behandeling van comorbiditeit te bieden. Daarnaast is de verwachting dat behandelaren systematischer comorbiditeit zullen diagnosticeren wanneer blijkt dat comorbiditeit belangrijk is voor de behandeling. In hoofdstuk 2.1 wordt de studie beschreven waarin werd onderzocht of het klinisch relevant is om in angststoornissen onderscheid te maken in type comorbiditeit en het aantal comorbide stoornissen. In hoofdstuk 2.2 wordt een studie beschreven waarin het voorkomen van comorbiditeit bij patiënten met een obsessief-compulsieve stoornis wordt onderzocht. Ook werd gekeken naar de invloed van comorbiditeit op het beloop van OCD. In hoofdstuk 2.3 is de impact van comorbide obsessieve compulsieve symptomen (OC-symptomen, maar geen volledige obsessief-compulsieve stoornis) bij patiënten met angst- en depressieve stoornissen onderzocht.

#### *Bevindingen*

In hoofdstuk 2.1 wordt de studie gepresenteerd waarin 1004 patiënten zijn geïncludeerd uit het NESDA onderzoek. Deze patiënten hadden allemaal een angststoornis en zijn in verschillende groepen verdeeld en onderling vergeleken; patiënten met een

pure angststoornis, met angst-angst comorbiditeit, met angst-depressie comorbiditeit en met 'dubbele' comorbiditeit (zowel een comorbide andere angststoornis als een comorbide depressieve stoornis). Comorbiditeit bij angststoornissen hing samen met meer klachten en meer chroniciteit ten opzichte van de pure angststoornissen. Bovendien werd aangetoond dat angst-angst comorbiditeit een ander beloop had dan comorbiditeit tussen angst en depressie waarbij er bij angst-angst comorbiditeit meer beperkingen in het dagelijks leven werden gerapporteerd. Er werd geconcludeerd dat in de klinische praktijk alle comorbide stoornissen moeten worden gediagnosticeerd, gezien de hoge mate van ernst, het ongunstige beloop en de grote beperkingen in het dagelijks leven. Patiënten met een angststoornis en comorbiditeit moeten een snelle en adequate behandeling krijgen.

In hoofdstuk 2.2 wordt een onderzoek beschreven waarin 382 patiënten met OCD uit het NOCDA onderzoek werden onderzocht. Comorbiditeit, in het bijzonder van meerdere comorbide stoornissen, bleek samen te hangen met meer chroniciteit, ernstige OCD en meer beperkingen in het dagelijks leven. Er werd dan ook aanbevolen dat er rekening gehouden moet worden met comorbiditeit bij de planning van de behandeling.

In hoofdstuk 2.3 wordt een studie gepubliceerd waarin 2125 patiënten uit de NES-DA studie zijn opgenomen; gezonde proefpersonen, patiënten met een angst of depressieve stoornis in de voorgeschiedenis en patiënten met een huidige angst en/of depressieve stoornis. Klinisch relevante OC-symptomen bleken veel voor te komen bij patiënten met een angst en/of depressieve stoornis. Bovendien zijn klinisch relevante OC-symptomen geassocieerd met een hogere ernst en een ongunstig beloop. Er werd aanbevolen dat klinici alert zijn op OC-symptomen bij patiënten met een angst of depressieve stoornis, omdat dit een ongunstig beloop voorspelt. Bovendien moet worden overwogen de aanwezige OC-symptomen te behandelen, ook als er niet aan de volledige criteria voor een OCD wordt voldaan.

### *Conclusies*

In alle drie de studies worden aanbevelingen gedaan om comorbiditeit tijdig en adequaat te behandelen. We bevelen dan ook aan om comorbiditeit direct te diagnosticeren en niet pas in stap drie van de beslisboom mee te nemen, zoals de huidige richtlijn suggereert.

Maar wat is een adequate behandeling van comorbiditeit? Die vraag blijft nog grotendeels onbeantwoord, hoewel er wel op basis van de literatuur over dit onderwerp een aantal opmerkingen en aanbevelingen te maken is.

Ten eerste; het combineren van medicatie en psychotherapie lijkt een goede optie om ook comorbiditeit te behandelen, echter literatuur over dit onderwerp blijft beperkt tot angststoornissen met een comorbide ernstige depressie. De meeste farmacologische behandelstudies bij angststoornissen sluiten patiënten met comorbiditeit uit.

Ten tweede, het tegelijkertijd aanbieden van twee psychotherapeutische behandelingen is niet effectiever gebleken dan één behandeling. De beslissing om één stoornis goed te behandelen geeft soms ook al een vermindering van de comorbide stoornis. Echter, het is belangrijk om te melden dat een onvolledig herstel van de comorbide stoornis een grotere kans op terugval geeft.

Ten derde, een nieuwe psychotherapeutische optie is de zogenaamde "transdiagnostische" behandeling; een groepsbehandeling die niet gericht is op één stoornis,

maar op algemene psychotherapeutische elementen bijvoorbeeld emotie regulatie of exposure. Deze groepsbehandelingen lijken even effectief als groepsbehandelingen die zich op één specifieke stoornis richten en zouden mogelijk ook comorbide stoornissen kunnen behandelen. Deze veronderstelling moet nog verder onderzocht worden.

### **Onderliggend mechanisme van complexe angststoornissen; expectancy bias.**

#### *Achtergrond*

In hoofdstuk drie is een psychologisch mechanisme onderzocht dat mogelijk een rol speelt bij het ontwikkelen en voortbestaan van angststoornissen: de “expectancy bias”. Dit is het beste te vertalen als “de neiging om gevaar te overschatten”. Mensen met een angststoornis hebben de neiging om de kans op een negatieve gebeurtenis na een angst-gerelateerde of neutrale gebeurtenis hoger in te schatten dan mensen zonder angststoornis. Een voorbeeld: patiënten wordt gezegd de kans in te schatten dat ze een schok krijgen na het zien van een bepaald plaatje; patiënten met een angststoornis schatten de kans op een schok hoger dan mensen zonder angststoornis; zowel na het zien van angst-gerelateerde plaatjes als na neutrale plaatjes. Dit mechanisme is mogelijk (deels) de oorzaak van het ontstaan of van het chronische beloop van angststoornissen.

#### *Doel van het onderzoek*

In dit hoofdstuk wordt een studie gepresenteerd waarin werd onderzocht of patiënten met een paniekstoornis met agorafobie een “expectancy bias” hebben. Ook werd onderzocht of een hogere “expectancy bias” samenhangt met het effect van exposure therapie bij patiënten met een paniekstoornis en agorafobie. Tijdens exposure therapie worden patiënten blootgesteld aan hun angst en gaan ze, stapsgewijs, de confrontatie met hun angst aan.

#### *Bevindingen*

Er werd een “expectancy bias” taak gebruikt waarin deelnemers (70 patiënten en 65 gezonde proefpersonen) blootgesteld werden aan een reeks van paniek-gerelateerde en neutrale woorden. Aan hen werd gevraagd of ze verwachtten dat het woord zou worden gevolgd door een hard geluid. Patiënten met een paniekstoornis bleken inderdaad een grotere verwachting aan te geven om het harde geluid te horen na paniek-gerelateerde woorden, vergeleken met neutrale woorden. Bovendien was de verwachting om het harde geluid te horen bij patiënten hoger dan bij de gezonde proefpersonen.

Een hogere “expectancy bias” bleek niet samen te hangen met de uitkomst van exposure therapie. Met andere woorden; er was bij patiënten wel een grotere neiging om gevaar te overschatten, maar deze “expectancy bias” bleek geen voorspeller van een slecht resultaat op exposure therapie.

#### *Conclusies*

Dit deel van het proefschrift bevat een meer experimenteel onderzoek, echter enkele klinische implicaties kunnen worden vermeld. Ten eerste moeten behandelaren zich bewust zijn van de aanwezigheid van een “expectancy bias” bij patiënten met een paniekstoornis met agorafobie. Deze neiging om dreiging te overschatten moet uitgelegd worden en onderwerp in de therapie zijn. Ten tweede, een algemenere conclusie; het

is van belang om experimenteel onderzoek uit te voeren om zo de verschillende mechanismen die een rol spelen bij het ontwikkelen en het voortbestaan van angststoornissen te doorgronden. Dit kan leiden tot betere behandeling opties.

### **Nieuwe behandeloptie bij complexe angststoornissen; d-cycloserine**

#### *Achtergrond*

De huidige behandeling van angststoornissen bestaat uit medicatie en/of psychotherapie (bijvoorbeeld exposure therapie en/of cognitieve gedragstherapie). De combinatie van medicatie en therapie heeft tot nu toe maar een beperkte meerwaarde laten zien boven het gebruik van één van deze twee. Bovendien zijn er veel patiënten die niet (of niet volledig) reageren of die terugvallen ondanks een behandeling. De laatste jaren zijn er nieuwe ontwikkelingen met betrekking tot het combineren van medicatie en therapie. Een interessante ontwikkeling is die van d-cycloserine (DCS); DCS werkt via de beïnvloeding van de N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptor, één van de receptoren van het glutamaat-systeem die een belangrijke rol speelt bij het aanleren, beklijven en afleren van angst. DCS zou dus het effect van de therapie kunnen versterken door het aan- en afleren van angst te verbeteren. DCS is een middel dat slechts enkele keren ingenomen wordt tijdens de therapie. Daarmee werkt het anders dan de medicatie die nu gebruikt wordt; die moet dagelijks en vaak jarenlang ingenomen worden.

In onderzoek met dieren is aangetoond dat DCS het effect van therapie versterkt. Ook in studies met patiënten is dit inmiddels aangetoond; patiënten die DCS innemen voor een therapie sessie, lijken meer baat te hebben bij deze sessie; de angstklachten nemen af en ze herstellen eerder. De precieze dosering, het tijdstip van dosering en de frequentie van DCS inname is echter nog niet onderzocht. Daarnaast is gebleken uit dieronderzoek dat DCS ook slechte therapie sessies kan versterken (door angst te versterken). Tot slot is nog van belang te melden dat uit dieronderzoek is gebleken dat DCS ook effectief is als het gegeven wordt ná de sessies. Dit komt waarschijnlijk omdat het beklijven van de therapie; het 'leren' ook in de uren na de therapie nog plaats vindt. Het is van groot belang dit ook bij patiënten te onderzoeken. Mocht DCS ook effectief zijn wanneer het na een sessie gegeven wordt, dan heeft dat veel klinische implicaties. Zo zou DCS dan bijvoorbeeld in de toekomst alleen ná een succesvolle sessie gegeven kunnen worden.

#### *Doel van het onderzoek*

In hoofdstuk vier wordt een gerandomiseerd, placebo gecontroleerde studie gepresenteerd. Het effect van DCS werd onderzocht in een groep van 57 patiënten met paniekstoornis met agorafobie. Daarnaast is gekeken of DCS ook effectief is wanneer het na de exposure sessies wordt gegeven. Alle patiënten kregen 12 sessies exposure therapie (waarin ze stapsgewijs blootgesteld worden aan hun angst). Zes van de 12 sessies werd gecombineerd met DCS. De patiënten zijn in drie groepen verdeeld; patiënten die 125 mg DCS een half uur voor de sessies innamen; patiënten die 125 mg DCS direct na afloop van de sessies innamen en patiënten die placebo pillen kregen.

#### *Bevindingen*

Er werd geen verschil gevonden in effect van de therapie tussen patiënten die DCS of

placebo kregen. In onze studie leek er dus geen meerwaarde te zijn van het geven van DCS bij exposure therapie; zowel inname van DCS vóór als ná de sessies gaf geen extra verbetering vergeleken met de placebo groep. Wel waren er aanwijzingen dat DCS ná de sessies effectiever is als DCS voor de sessies, maar het belang van deze bevinding is twijfelachtig, omdat zowel DCS ná als DCS vóór de sessies niet effectiever bleek dan placebo.

Als mogelijke oorzaken voor de negatieve bevindingen kan een aantal methodologische beperkingen worden genoemd; de groep (57 patiënten) is wel de grootste groep tot nu toe onderzocht met DCS, maar de groep is onderverdeeld in drie groepen (DCS voor exposure, DCS na exposure en placebo). Dit maakt dat de statistische power mogelijk toch te klein is geweest om significante effecten aan te tonen. Daarnaast is 125 mg DCS gebruikt, terwijl een recent groot onderzoek aantoonde dat een lage dosering (50 mg) effectiever is dan een hoge dosering (500 mg). De weliswaar relatief lage dosering van 125 mg in onze studie zou dus een suboptimale dosering kunnen zijn. Echter, eerdere studies met 125 mg DCS vonden *wel* een effect. Bovendien, zolang er geen duidelijkheid is over de optimale timing, dosering en frequentie van DCS, blijven deze factoren speculatief. Tot slot zou het gelijktijdig gebruik van andere medicatie (antidepressiva of benzodiazepines) onze resultaten negatief beïnvloed kunnen hebben. Er is in één studie aangetoond dat DCS geen effect zou hebben als het gecombineerd wordt met antidepressiva, echter een andere studie vond dit niet. In ander onderzoek werd aangetoond dat benzodiazepines het effect van exposure therapie kunnen verminderen. Om te kijken of het gelijktijdig gebruik van medicatie onze resultaten heeft beïnvloed, is in een subgroep van medicatie naïeve patiënten (n=37) de analyses herhaald. Ook in deze analyses werd geen effect van DCS aangetoond.

### *Conclusies*

Concluderend zijn de resultaten van DCS als toevoeging aan therapie nog onvoldoende eenduidig om DCS al te gebruiken in de dagelijkse praktijk. Echter, gegevens uit de grote onderzoeken en de voorzichtige bevindingen in de gepresenteerde studie dat DCS ná de sessies minstens even effectief is als ervoor, maken DCS een middel dat zeker verder onderzocht moet worden.

### **Slotopmerkingen**

Dit proefschrift bevat onderzoek naar drie belangrijke aspecten van complexe angststoornissen; comorbiditeit als een risicofactor, “expectancy bias” als mogelijk onderliggend mechanisme en DCS als veelbelovende nieuwe behandeloptie. Dit proefschrift draagt bij aan meer kennis over complexe angststoornissen en aan een betere behandeling. Er is aangetoond dat comorbiditeit serieus genomen moet worden en dat comorbiditeit vroeg in de behandeling meegenomen dient te worden in de behandelkeuze. Er kan geconcludeerd worden dat de neiging om gevaar te overschatten groter is bij patiënten met een paniekstoornis dan bij gezonde proefpersonen en dat dit een betrouwbare voorspeller van de respons op de behandeling zou kunnen zijn. En hoewel DCS nog niet gebruikt kan worden in de dagelijkse praktijk, is het wel een middel dat verder onderzoek verdient omdat het mogelijk het effect van exposure therapie versterkt.