

Samenvatting

Het doel van **hoofdstuk 2** was om een screeningsprogramma voor angststoornissen te implementeren bij patiënten die met acute pijn op de borst de eerste harthulp bezochten. 'Niet-cardiale pijn op de borst' wordt gediagnosticeerd bij patiënten met acute pijn op de borst nadat een cardiale oorzaak van de pijn is uitgesloten. Meer dan de helft van alle patiënten met pijn op de borst krijgt de diagnose niet-cardiale pijn op de borst. Onderzoek wijst uit dat een aanzienlijk deel (12-41%) van deze patiënten een paniekstoornis heeft. In de praktijk wordt tot nu toe niet gescreend op paniekstoornissen en andere psychiatrische stoornissen bij patiënten met niet-cardiale pijn op de borst. Vanwege de hoge prevalentiecijfers van deze stoornissen is screening belangrijk. Het doel van deze studie was om te screenen op paniekstoornissen en andere psychiatrische stoornissen bij patiënten met niet-cardiale pijn op de borst. Het onderzoek werd tussen 2012 en 2013 uitgevoerd op de eerste harthulp van het VU Medisch Centrum. Een groep van 252 volwassen patiënten met niet-cardiale pijn op de borst kwam in aanmerking voor screening naar psychiatrische stoornissen. Het screeningsprogramma bestond uit twee fasen: de eerste fase werd uitgevoerd op de eerste harthulp door getrainde cardiologie verpleegkundigen en bestond uit het afnemen van de *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) nadat de diagnose niet-cardiale pijn op de borst was gesteld. Alle patiënten die angstige of depressieve symptomen vertoonden boven een afkapwaarde op de HADS kwamen in aanmerking voor de tweede fase van de screening. Deze tweede fase werd ingepland op een later tijdstip en vond plaats op de afdeling psychiatrie in hetzelfde ziekenhuis. De tweede screeningsfase bestond uit een gestructureerd interview waarbij verschillende psychiatrische diagnoses werden onderzocht met behulp van het *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI).

Helaas werd de eerste fase van screening bij slechts 60 van de 252 (23,8%) patiënten met niet-cardiale pijn op de borst uitgevoerd. Dit lage aantal was grotendeels te wijten aan een lage bereidheid van verpleegkundigen om het screeningsprogramma op te starten. Zij gaven aan dat andere taken een hogere prioriteit hadden dan het screeningsprogramma. Van de 60 patiënten die screening kregen aangeboden op de eerste harthulp waren 51 patiënten (85,0%) bereid hieraan deel te nemen. Bijna de helft van de gescreende patiënten met niet-cardiale pijn op de borst (24/51; 47,1%) scoorde boven de afkapwaarde op de HADS en kwam in aanmerking voor de tweede fase van screening. In de aanloop naar de tweede fase van screening

zagen 12 patiënten (50%) af van verdere deelname. Van de overige 12 patiënten werden 8 patiënten gediagnosticeerd met een psychiatrische stoornis, waaronder twee met de diagnose paniekstoornis. Gezien deze lage aantallen werd verdere implementatie van het screeningsprogramma niet haalbaar geacht. De belangrijkste barrière voor implementatie was een onmogelijkheid van de verpleegkundigen om het uitvoeren van de screening te combineren met de andere taken in hun takenpakket.

Het doel van **hoofdstuk 3** was om de impact van angst- en depressieve stoornissen en chronische somatische ziektes op beperkingen en beroepsmatig functioneren te beoordelen. Patiënten met angst- en depressieve stoornissen hebben vaak functionele beperkingen en beperkingen in het arbeidsmatige functioneren. Hetzelfde geldt voor patiënten met chronische somatische ziektes, zoals lage rugpijn, migraine, diabetes en obesitas. Bovendien komen angst- en depressieve stoornissen vaak samen voor met chronische somatische ziektes. De comorbiditeit tussen deze psychiatrische aandoeningen met somatische aandoeningen vermindert het algehele functioneren nog verder en er wordt aangenomen dat het de behandelresultaten voor somatische ziekten vermindert. Verder hebben chronische somatische ziektes waarschijnlijk een negatieve invloed op het beloop van angst- en depressieve stoornissen. Het doel van deze studie was om de effecten van angst- en depressieve stoornissen, chronische somatische ziektes en comorbiditeit hiertussen op functionele beperkingen bij volwassen patiënten te onderzoeken. We gebruikten de gegevens van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA) om patiënten te includeren voor dit onderzoek. De steekproef omvatte 2371 personen, bestaande uit patiënten met angst- en depressieve stoornissen en controles. De onderzochte angststoornissen waren de gegeneraliseerde angststoornis, de sociale angststoornis, agorafobie en de paniekstoornis. De depressieve stoornissen omvatten de depressieve stoornis (*major depressive disorder*) en dysthymie. De aanwezigheid van 30 verschillende chronische somatische ziektes werd onderzocht. Somatische ziekten werden alleen meegeteld wanneer patiënten hiervoor een behandeling of medicatie nodig hadden. In de steekproef hadden patiënten met angst- en depressieve stoornissen vaker een chronische somatische ziekte. Uit gecorrigeerde logistische regressieanalyses werd een *odds-ratio* (OR) van 1,34 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) = 1,09-1,64) afgeleid voor patiënten met angst- en depressieve stoornissen voor het hebben van een van de chronische somatische ziektes. De verschillende chronische somatische ziektes werden onderverdeeld in zeven categorieën: respiratoire, cardio-

metabole, musculoskeletale, gastro-intestinale, neurologische, endocriene en kankers. Van deze categorieën bleek de categorie gastro-intestinale aandoeningen de enige die significant vaker aanwezig was bij patiënten met angst- en depressieve stoornissen (OR=3.29, 2.15-5.05).

Uit de beschrijvende statistiek werd duidelijk dat angst- en depressieve stoornissen samenhangen met een lagere functionele status: de totale gestandaardiseerde score voor beperkingen, gemeten met het *World Health Organization Disability Assessment Schedule* (WHO-DAS II) was $29,0 \pm 16,4$ terwijl de totale score voor beperkingen in de controlegroep $7,8 \pm 9,3$ was. Multivariate lineaire regressieanalyses toonden aan dat angst- en depressieve stoornissen gerelateerd waren aan de hoogste niveaus van beperkingen ($\beta = 20,1$). Chronische somatische ziektes waren in mindere mate ook geassocieerd met beperkingen ($\beta = 3,88$). Bovendien was er een interactie-effect aanwezig tussen angst- en depressieve stoornissen en chronische somatische ziektes op de mate van beperkingen ($\beta = 4,06$). Uit dit interactiemodel bleek dat de effecten van chronische somatische ziektes op beperkingen vooral aanwezig waren bij patiënten die ook angst- en depressieve stoornissen hebben. Er bleek sprake van synergistische effectmodulatie, waarbij het effect van comorbide chronische somatische ziektes en angst- en depressieve stoornissen op scores voor beperkingen groter is dan de som van de afzonderlijke effecten voor angst- en depressieve stoornissen en chronische somatische ziektes.

Analyses van arbeidsbeperkingen werden uitgevoerd in een subset van 1462 respondenten die aangaven te werken. Uit beschrijvende statistiek bleek dat de arbeidsbeperkingen groter waren bij patiënten met angst- en depressieve stoornissen: 67,6% van de patiënten had op zijn minst enig ziekteverzuim, terwijl slechts 32,7% van de controles ziekteverzuim had ($X^2 = 163,9$, $p < 0,001$). Evenzo hadden patiënten met angst- en depressieve stoornissen in vergelijking met controles meer kans op verminderde werkprestaties: 60,5% van de patiënten had enige vorm van verminderde werkprestatie terwijl slechts 32,5% van de controles verminderde werkprestaties had ($X^2 = 132,2$, $p < 0,001$). Er werden multinomiale regressieanalyses uitgevoerd om interactie effecten te kunnen beoordelen. Hierbij werden de metingen ten aanzien van ziekteverzuim en verminderde werkprestaties gecategoriseerd en werden vergelijkingen gemaakt met de 'gezonde' categorieën van geen verzuim en geen verminderde werkprestaties. Het leek erop dat chronische somatische ziektes alleen geassocieerd waren met de meest ernstige uitkomsten van werkbepalingen: langdurig verzuim OR= 1,42 (95% BI

1,07-1,88) en ernstig verminderde werkprestaties OR= 1,42 (95% BI 1,08-1,87). Angst- en depressieve stoornissen waren geassocieerd met alle uitkomsten van werkbeperkingen: kort verzuim OR= 2,88 (95% BI 2,16-3,84), langdurig verzuim OR= 6,64 (95% BI 4,69-9,40), licht verminderde werkprestaties OR= 1,83 (95% BI 1,38- 2,43) en ernstig verminderde werkprestaties OR= 7,51 (95% BI 5,11-11,1). Deze regressiecoëfficiënten werden gecorrigeerd voor sociodemografische gegevens en laten een duidelijk verschil zien tussen angst- en depressieve stoornissen en chronische somatische ziektes op de uitkomsten van arbeidsbeperkingen, waarbij de effecten van angst- en depressieve stoornissen veel groter waren. Daarnaast werden modellen gemaakt met behulp van vier categorieën voor combinaties van blootstelling aan angst- en depressieve stoornissen en chronische somatische ziektes: controles (geen angst- en depressieve stoornissen, geen chronische somatische ziektes), uitsluitend fysiek (chronische somatische ziektes zonder angst- en depressieve stoornissen), uitsluitend mentaal (angst- en depressieve stoornissen zonder chronische somatische ziektes) en comorbiditeit (angst- en depressieve stoornissen en chronische somatische ziektes). Er was geen relatie tussen chronische somatische ziekte en werkverzuim, maar wel met verminderde werkprestaties. De groep met angst- en depressieve stoornissen bleek te maken te hebben met hogere maten van werkverzuim en verminderde werkprestaties. Ten slotte bleek de groep met comorbiditeit geassocieerd met de slechtste uitkomsten voor alle maten van arbeidsbeperkingen.

Deze bevindingen benadrukken het belang van het herkennen en behandelen van psychiatrische comorbiditeit bij patiënten met chronische somatische ziektes en eveneens van het herkennen en behandelen van somatische comorbiditeit bij patiënten met angst- en depressieve stoornissen om langdurige beperkingen en verminderd beroepsmatig functioneren bij deze patiënten tegen te gaan.

Het doel van **hoofdstuk 4** was om verschillende definities en diagnostische criteria voor therapieresistentie bij angststoornissen (TR-AD) in kaart te brengen. Op dit moment zijn er geen eenduidige criteria voor TR-AD. Het is belangrijk dat er duidelijke criteria komen, omdat de behandeling voor veel patiënten met een angststoornis een beperkt resultaat heeft. In de literatuur worden verschillende termen gebruikt voor het optreden van een suboptimaal behandel-effect. Voorbeelden hiervan zijn 'therapieresistentie', 'symptomatisch blijven', 'refractair' en 'non-respons'. Deze termen worden min of meer inwisselbaar gebruikt. Hoofdstuk

4 beschrijft een systematisch review waarin deze termen in kaart werden gebracht. Alle publicaties die een duidelijke beschrijving van het fenomeen TR-AD bevatten werden meegenomen in het review. De verzamelde beschrijvingen werden systematisch beschreven met betrekking tot verschillende aspecten waar deze uit bestonden. Het doel was om alle verschillende criteria en aspecten van definities van TR-AD te verzamelen en weer te geven. Een secundair doel was om deze criteria te integreren tot een nieuwe en eenduidige consensusdefinitie voor TR-AD.

De zoekstrategie leverde 13.042 unieke records op. Deze publicaties zijn eerst onafhankelijk op titel en abstract beoordeeld door twee onderzoekers. Dit resulteerde in 388 records die in aanmerking kwamen voor full-text screening en daarvan werden 62 studies opgenomen in de datasynthese. De geïnccludeerde onderzoeken gaven allemaal een specifieke definitie voor TR-AD, of ze gaven inclusiecriteria voor patiënten die werden beschreven als TR-AD-patiënten. De selectie van studies bestond uit reviews, richtlijnen, boekhoofdstukken, trials en cohortstudies. De bestudeerde angststoornissen waren de paniekstoornis (n=33), de gegeneraliseerde angststoornis (n=34), de sociale angststoornis (n=21), de specifieke fobie (n=5) en angststoornissen in het algemeen (n=5). Voordat een patiënt aan de criteria voor TR-AD voldoet, zijn er volgens de meeste onderzoeken (85,5%) een minimaal aantal behandelingen zonder resultaat nodig. Het minimale aantal behandelingen met onvoldoende resultaat varieerde van één tot vijf. Verdere criteria waren onder meer de voorwaarde dat er farmacologische behandelingen zonder resultaat moesten zijn (93,5%), de voorwaarde dat er psychotherapieën met onvoldoende resultaat moeten zijn (29,0%), de voorwaarde dat deze behandelingen een minimale duur moesten omvatten (54,8%), de voorwaarde dat een behandeling pas mocht worden beschouwd als één met onvoldoende resultaat wanneer er niet werd voldaan aan een specifiek respons criterium (41,9%), bijv. een vermindering van de ernst van de angstklachten van meer dan 50%. Bovendien werd in bijna de helft (46,8%) van de onderzoeken een drempel voor de ernst van angstklachten gebruikt vóór behandeling. Ten slotte werden enkele voorwaarden in een kleine minderheid (minder dan 10%) gebruikt in TR-AD-definities: minimale duur van de angststoornis, de aanwezigheid van functionele beperkingen en de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeit. Uit kwaliteitsanalyses bleek dat de kwaliteit van het onderzoek geen invloed had op de door de auteurs gebruikte criteria voor TR-AD: dezelfde criteria werden gerapporteerd bij onderzoeken van lage en hoge kwaliteit.

Ten slotte werden de gevonden criteria uit deze systematische review geïntegreerd in een nieuwe consensusdefinitie voor TR-AD. Hiervoor werden de meest gebruikte criteria en aspecten voor TR-AD geselecteerd. Volgens deze consensusdefinitie is TR-AD aanwezig als patiënten ten minste één farmacologische behandeling met een eerstelijns antidepressivum (SSRI/SNRI) hadden. Daarnaast moeten patiënten ook minimaal één eerstelijns protocollaire psychotherapeutische behandeling (CGT) gericht op de angststoornis hebben gehad. Deze behandelingen tellen alleen mee wanneer de behandeling er niet in slaagde om een angstreductie van minimaal 50% te bereiken na een behandelingsduur van minimaal 8 weken. Ten slotte moet de ernst van de symptomen boven een gespecificeerde drempel liggen om aan de voorwaarden voor TR-AD te kunnen voldoen. De afkapwaarden waren per angststoornis verschillend en voor de consensusdefinitie kozen wij de meest gebruikte afkapwaarden. Het consequent gebruiken van deze nieuwe consensusdefinitie in onderzoeken naar TR-AD zal de homogeniteit van de bestudeerde populaties vergroten en de generaliseerbaarheid van bevindingen vergroten, waardoor er effectiever onderzoek kan worden gedaan naar vervolgstappen bij TR-AD.

Het doel van **hoofdstuk 5** was om een bestaand generiek stadiëringsmodel voor psychiatrische stoornissen te vertalen voor gebruik bij patiënten met angststoornissen. De belangrijkste doelen waren het beoordelen van de construct validiteit en de voorspellende validiteit van deze aangepaste versie van dit stadiëringsmodel. In het paradigma van klinische stadiëring kunnen verschillende stadia worden onderscheiden die de toenemende mate van ziekteprogressie weerspiegelen. Elk hoger stadium gaat gepaard met een minder gunstig verder ziekteverloop. Theoretisch zouden de verschillende stadia in een stadiëringsmodel ook verschillende onderliggende pathofysiologische processen moeten weerspiegelen. In de psychiatrie zijn de onderliggende pathofysiologische kenmerken multifactorieel en hierdoor minder geschikt voor deze benadering. Om die reden zijn de huidige stadiëringsmodellen in de psychiatrie voornamelijk gebaseerd op klinische kenmerken.

Voor deze studie werd een stadiëringsmodel van een hoog aangeschreven Australische onderzoeksgroep aangepast voor gebruik bij angststoornissen. Dit leverde een stadiëringsmodel op met stadia die variëren van stadium 0 (asymptomatisch, hoog risico) tot stadium 4B (chronische symptomen met comorbiditeit). Op de baselinemeting van NESDA werden proefpersonen geïnccludeerd in dit onderzoek. Alle 1305

NESDA-proefpersonen met een angststoornis en 1115 proefpersonen zonder huidige angststoornis of depressieve stoornis maar met aanwezigheid van risicofactoren voor het ontwikkelen van een angststoornis werden geïnccludeerd. Alle 2420 geïnccludeerde proefpersonen werden toegewezen aan een klinisch stadium. De toewijzing aan stadia werd gebaseerd op *life chart* interviews die betrekking hadden op de duur van de angststoornis. Verder werd de ernst van de symptomen gemeten met vragenlijsten en werd de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeit onderzocht met gestructureerde interviews. Uit beschrijvende statistiek bleek dat hogere stadia samengingen met het vaker hebben van angststoornissen twee jaar, vier jaar of zes jaar later. Het percentage aanwezigheid van angststoornissen bij een follow-up na twee jaar was bijvoorbeeld 2,7% voor de proefpersonen die oorspronkelijk in stadium 0 werden ingedeeld terwijl dit percentage 68,0% betrof voor de proefpersonen die oorspronkelijk in stadium 4B zaten.

De construct validiteit werd beoordeeld door verschillende klinische kenmerken op de baselinemeting te vergelijken tussen de verschillende stadia. Hierbij was van belang dat deze kenmerken niet waren gebruikt bij het toekennen van proefpersonen tot de verschillende stadia. De hypothese was dat hogere klinische stadia geassocieerd zijn met minder gunstige klinische parameters op baseline en dat deze associaties een lineaire trend zouden volgen langs elk van de stadia. Dit was inderdaad het geval: patiënten in hogere stadia hadden meer aanwezigheid van traumatische jeugdervaringen, een lagere leeftijd bij het optreden van de angststoornis, meer actuele psychiatrische behandelingen, een hogere ernst van de angstklachten, meer sociale en agorafobische vermijding en hogere mate van piekeren. Bovendien hadden patiënten in hogere stadia meer depressieve symptomen en een hogere mate van beperkingen. Niet-parametrische tests voor lineaire trends waren significant voor alle vooraf gedefinieerde validatoren na Bonferroni-correctie. Dit impliceert dat hogere klinische stadia geassocieerd waren met minder gunstige klinische kenmerken bij aanvang, wat wijst op een adequate constructvaliditeit.

Om de voorspellende validiteit van het model te evalueren, werden verschillende analyses uitgevoerd. Ten eerste werd het klinische stadiëringsmodel gerelateerd aan de aanwezigheid van DSM-IV-diagnoses na verloop van tijd. Er werden twee sets van *generalized estimating equations* (GEE) uitgevoerd om voor elk stadium te berekenen wat de kans was om ofwel een angststoornis of enigerlei psychiatrische stoornis te hebben op elke van de drie opeenvolgende tijdstippen (2 jaar, 4 jaar

en 6 jaar follow-up). De hypothese was dat hogere klinische stadia een grotere kans hadden op het hebben van angststoornis diagnoses en overige psychiatrische diagnoses op elke follow-up meting. Het bleek dat dit inderdaad het geval was: *odds-ratios* (OR) voor het hebben van een angststoornis bij de follow-up meting na 6 jaar was 11,8 (95% BI 8,39-16,6) voor stadium 4B afgezet tegen stadia 0-1B. De OR voor het hebben van enigerlei psychiatrische stoornis na 6 jaar follow-up was 10,7 (95% BI 7,70-15,0) voor stadium 4B afgezet tegen stadia 0-1B. Voor alle stadia waren de 6-jaars proporties van aanwezigheid van psychiatrische diagnoses lager in vergelijking tot de 2-jaars proporties. Voor de primaire uitkomstmaat, de aanwezigheid van angststoornissen, werd een lineaire trend over de baseline-stadia gevonden. De B-stadia bleken de grootste kans te hebben voor de aanwezigheid van enigerlei psychiatrische stoornis bij follow-up. Over het algemeen vertoonde ook dit model een significante lineaire trend over alle stadia. Deze bevindingen impliceren dat het risico op het hebben van een angststoornis bij de follow-up hoger is voor elke volgende fase, maar risico's op het hebben van enigerlei psychiatrische stoornis zijn het grootst bij B-stadia waarbij al psychiatrische comorbiditeit aanwezig was bij de baselinemeting. Als aanvulling op deze dichotome benadering werd de voorspellende validiteit ook beoordeeld met behulp van een dimensionele benadering. De klinische stadia bij de eerste meting werden gerelateerd aan follow-up metingen van de ernst van de angstklachten, de ernst van de depressieve klachten en de ernst van eventuele beperkingen door gebruik te maken van *linear mixed models* (LMM), waarmee ontbrekende gegevens nauwkeurig konden worden geschat. Dit leverde geschatte gemiddelden op voor elk stadium op alle follow-up metingen. Uit LMM-analyses bleek dat de ernst van de angst in de loop van de tijd geleidelijk afnam voor de meeste stadia, terwijl de rangorde die op de baseline meting aanwezig was tussen de verschillende stadia grotendeels behouden bleef. Stadia 2B, 3A en 4A vertoonden vergelijkbare maten van ernst van angstklachten over de tijd, terwijl stadia 3B en 4B de hoogste angsniveaus, de hoogste ernst van depressieve klachten en de hoogste mate van beperkingen lieten zien.

Samenvattend toonde dit hoofdstuk de eerste succesvolle poging om een stadiëringsmodel empirisch toe te passen op een cohort van angststoornispatiënten en controle personen. De resultaten laten zien dat het bestudeerde model voldoende construct- en voorspellende validiteit heeft, en daarmee een *evidence-based* stadiëringsmodel biedt voor gebruik in de klinische zorg bij patiënten met angststoornissen.

Het doel van **hoofdstuk 6** was om de bevindingen uit hoofdstuk 4 empirisch te toetsen. Hoofdstuk 4 leverde een aantal criteria op die gezamenlijk de definitie voor therapieresistentie bij angststoornissen (TR-AD) vormen. Het doel in dit hoofdstuk was om te toetsen of de aanwezigheid van deze criteria ook daadwerkelijk samengaat met slechte resultaten na behandeling. De hypothese hierbij was dat de aanwezigheid van de verschillende aspecten voor TR-AD inderdaad samenhangt met minder gunstige latere therapie-effecten. Een tweede doel van deze studie was om een dimensioneel meetinstrument te ontwikkelen door de verschillende TR-AD-criteria te integreren tot één maat. Dit dimensionele instrument zou dan de *mate* van TR-AD weergeven, wat een relevante aanvulling zou kunnen zijn op de dichotome benadering van TR-AD die in hoofdstuk 4 werd toegepast.

Voor deze studie werd uit 1305 NESDA-patiënten met angststoornissen op de baseline meting een steekproef van 679 patiënten genomen die aangaven psychiatrische behandelingen te hebben gehad tussen de baselinemeting en de meting tijdens de follow-up na 2 jaar. Alle criteria voor TR-AD die werden afgeleid uit het systematische review (hoofdstuk 4) werden op de baselinemeting beoordeeld. Deze TR-AD-criteria betroffen het aantal eerstelijns farmacologische behandelingen, aantal tweedelijns farmacologische behandelingen, aantal adequate psychotherapeutische behandelingen, ernst van angstklachten, aanwezigheid van functionele beperkingen, aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeit en eerdere duur van angstklachten. Op basis van deze criteria werd een meetinstrument ontwikkeld. Om dit te doen, werd elk van de TR-AD-criteria gescoord in overeenstemming met de *Dutch Measure for quantification of Treatment Resistant Depression* (DM-TRD), wat een dimensioneel meetinstrument voor de mate van therapieresistentie bij depressies is. Op deze manier werd een meetinstrument gemaakt met een theoretische range van 2-23.

Op baseline was de gemiddelde score op het meetinstrument $10,8 \pm 2,3$. Bivariate logistische regressieanalyses werden gebruikt om individuele baseline TR-AD-criteria te relateren aan het behandelresultaat na twee jaar door te beoordelen in welke mate na twee jaar nog angststoornisdiagnoses aanwezig waren. Een hogere ernst van angstklachten op baseline was duidelijk geassocieerd met slechtere resultaten na twee jaar: de OR voor het hebben van een angststoornis na twee jaar was 6,48 (95% BI 3,29-12,8) in vergelijking met proefpersonen met lage ernst van angstklachten bij baseline. Hoge niveaus van functionele beperkingen waren ook geassocieerd met slechte resultaten na twee jaar follow-up: OR=2,90 (95%

BI 1,51-5,63). Dezelfde positieve associaties werden gevonden voor de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeit (OR=1,73, 95% CI 1,25-2,39) en lange duur van angstsymptomen (OR=2,79, 95% CI 1,94-4,03 versus korte duur). Het eerdere aantal eerstelijns farmacotherapeutische behandelingen was niet geassocieerd met uitkomsten na twee jaar (OR=1,10, 95% BI 0,87-1,39). Evenmin was het aantal eerdere tweedelijns farmacotherapeutische behandelingen (OR=1,39, 95% BI 0,91-2,12), noch het aantal eerdere psychotherapeutische behandelingen (OR=1,11, 95% BI 0,73-1,69) geassocieerd met slechtere uitkomsten na 2 jaar. Hogere scores op het dimensionele meetinstrument in zijn geheel waren duidelijk geassocieerd met slechtere behandelresultaten na twee jaar follow-up: OR=1,29, 95% BI 1,20-1,39, wat aangeeft dat de kans op het aanwezig blijven van angststoornissen na twee jaar met 1,29 hoger uitvalt voor elk punt verschil op het meetinstrument.

Tot slot werden de klinimetrische eigenschappen van dit meetinstrument beoordeeld. Met behulp van de Youden-index werd de meest efficiënte afkapwaarde voor het meetinstrument vastgesteld op 11 punten of hoger. Met deze afkapwaarde was de sensitiviteit voor het voorspellen van aanwezig blijven van angststoornissen na een periode van 2 jaar waarin patiënten behandeld werden 0,70, terwijl de specificiteit 0,57 was. Hieruit werd de positief voorspellende waarde berekend op 0,68 en de negatief voorspellende waarde op 0,60. De oppervlakte onder de curve (AUC) was 0,66. De kracht van deze voorspellingen kan als matig worden beschouwd. Echter, vanwege het gebrek aan een gouden standaard waarmee de behandelresultaten bij angststoornissen nauwkeurig kunnen worden voorspeld geeft het hier gepresenteerde meetinstrument momenteel de beste nauwkeurigheid. Het gebruik van dit meetinstrument kan bijdragen aan het effectief selecteren van behandelstrategieën bij individuele patiënten. Voordat dit in de praktijk kan worden toegepast zou deze studie echter eerst moeten worden gerepliceerd in een andere steekproef om de generaliseerbaarheid van deze bevindingen te beoordelen.

Het doel van **hoofdstuk 7** was om met behulp van *machine learning* methodes op basis van een grote verscheidenheid aan data een voorspellingsmodel te ontwikkelen voor het longitudinale beloop bij patiënten met angststoornissen. Van veel risicofactoren is eerder al aangetoond dat ze samenhangen met het optreden van angststoornissen of met het longitudinale beloop van angststoornissen. Geen enkele risicofactor heeft echter zodanige adequate voorspellende eigenschappen

dat ze in de klinische praktijk gebruikt kunnen worden voor het geven van een betrouwbare prognose. Voorheen werden deze voorspellers veelal afzonderlijk onderzocht, in plaats van als onderdeel van één geïntegreerd model. Mogelijk kan het combineren van een veelheid van deze voorspellers in één model resulteren in betere voorspellende waarde. Machine learning methodes zijn bij uitstek geschikt voor het maken van voorspellingen op basis van een grote verscheidenheid aan factoren, omdat ze een data-gestuurde aanpak kunnen gebruiken om de meest relevante factoren te identificeren en te selecteren. De hypothese was dat het combineren van veel voorspellers in één grootschalig model zou resulteren in een model met goede voorspellende waarde wat betreft het longitudinale beloop bij angststoornissen.

De huidige studie werd uitgevoerd bij 887 patiënten met een angststoornis uit de NESDA. Voor dit onderzoek zijn verschillende potentiële voorspellers uit vijf domeinen gebruikt. De vijf domeinen zijn klinische variabelen, psychologische variabelen, biologische variabelen, sociodemografische variabelen en leefstijlvariabelen. De onderzochte classificaties waren tweeledig: ten eerste herstel van angststoornissen na twee jaar follow-up. Ten tweede, herstel van alle veelvoorkomende psychiatrische stoornissen (*common mental disorders*, CMD's) na een follow-up van twee jaar. De angststoornissen die onderzocht werden waren de gegeneraliseerde angststoornis, de paniekstoornis, agorafobie en de sociale angststoornis. CMD's werden gedefinieerd als ofwel een angststoornis, ofwel een depressieve stoornis, ofwel dysthymie, ofwel alcoholafhankelijkheid. Voor de tweede classificatie is er dus sprake van herstel wanneer bij follow-up geen van deze stoornissen kon worden gediagnosticeerd. Om de modellen te bouwen, werden *Random Forest Classifiers* (RFC's) gebruikt. Een RFC is opgebouwd als een combinatie van meerdere beslisbomen, die worden getraind door willekeurige subsets van variabelen en patiënten te gebruiken voor elke beslisboom. In dit onderzoek bestond elke RFC uit 1.000 beslisbomen. Op baseline werden 651 individuele voorspellers op itemniveau geselecteerd uit de vijf domeinen (klinisch, psychologisch, biologisch, sociodemografisch, leefstijl). Er bleven 569 items over nadat de items met te veel missing data waren verwijderd. De RFC's werden gebouwd met behulp van deze 569 items en met behulp van een 10x10 cross-validatie op trainingssets (90% van de proefpersonen) en testsets (de resterende 10% van de proefpersonen). Het algoritme werd

getraind op de combinatie van alle predictordomeinen, maar ook op elk verschillend domein afzonderlijk, om te zien in welke mate de afzonderlijke domeinen bijdragend zijn aan de betrouwbaarheid van de voorspellingen.

Na twee jaar follow-up herstelden 484 patiënten (54,6%) van hun angststoornis en hadden 362 patiënten (40,8%) geen CMD. De prestatie van de RFC's bij het voorspellen van herstel van angststoornissen na twee jaar follow-up was matig: de *area under the receiver-operator curve* (AUC) voor het volledige model bedroeg 0,67. Wanneer we de individuele domeinen onderzochten varieerde de AUC van 0,49 (leefstijl domein) tot 0,67 (klinische domein). De enige domeinen met statistisch significante voorspellingen over twee jaar waren het klinische domein (AUC=0.67) en het psychologische domein (AUC=0.65). Met betrekking tot de tweede uitkomstmaat (herstel van CMD's) leken de voorspellingen iets nauwkeuriger te zijn. De combinatie van alle domeinen leverde een AUC van 0,70 op. Bij de individuele domeinen varieerde de AUC voor herstel van CMD's van 0,53 (leefstijl domein) tot 0,70 (klinische domein). In deze analyse leverde het klinische domein (AUC=0,70), het psychologische domein (AUC=0,67) en het sociodemografische domein (AUC=0,65) significante voorspellingen op.

Post-hoc analyses werden uitgevoerd om de individuele items te identificeren die in hoge mate hebben bijgedragen aan de voorspellingen. Dit werd gedaan om meer inzicht te krijgen in het relatieve belang van elk van de voorspellers voor het longitudinaal beloop bij angststoornissen, in samenhang met de andere variabelen. Bij het voorspellen van herstel van angststoornissen werden 17 items geselecteerd in meer dan 50% van de RFC's, waarmee werd voldaan aan het criterium voor consistente selectie. Deze voorspellers waren afkomstig uit het klinische en psychologische domein en waren gerelateerd aan angstreacties, meestal aan angstige lichamelijke reacties. Bij het voorspellen van herstel van CMD's werden 48 variabelen consistent (>50% van de RFCs) geselecteerd. Eén geselecteerde voorspeller was afkomstig uit het sociodemografische domein, alle andere uit de klinische en psychologische domeinen. Behalve items die betrekking hadden op uitingen van angst werden bij deze classificatie consequent veel stemmingsgerelateerde items geselecteerd. In vergelijking met de variabelen die consequent werden geselecteerd bij het voorspellen van herstel van angststoornissen, leek het herstel van CMD's meer afhankelijk te zijn van variabelen die gerelateerd zijn aan uitingen van depressie. De prestaties van de voorspellingsmodellen in dit hoofdstuk zijn nog onvoldoende om deze routinematig in de klinische praktijk te gebruiken.

Bovendien zou implementatie hiervan in de klinische praktijk door het grote aantal metingen dat nodig is om dit model toe te passen onhaalbaar zijn. Dat de huidige redelijke voorspellende waarden gehaald werden ondanks de lange termijn van follow-up van twee jaar is echter veelbelovend. Dit onderzoek toont duidelijk het potentieel van machine learning methodes voor het verbeteren van voorspellingsmodellen in een complex vakgebied als de psychiatrie.