

Therapieresistentie bij Angst- en Dwangstoornissen

Innovaties en klinische toepassing - toekomstmuziek?

Gert-Jan Hendriks

Hoofd onderzoekslijn Angst-, Dwangstoornissen & PTSS

Bijzonder hoogleraar behandeling angst/depressie ouderen

Radboud Universiteit Behavioural Science Institute

Pro Persona
geestelijke gezondheidszorg

Radboud Universiteit Nijmegen



NijCare

Er was eens.....

2004 Iustrum Overwaal – keynote Ton van Balkom



Is een patiënt die niet op de
behandeling reageert ook therapie-
resistent?

In de tien jaar dat ik bij
U kom ben ik steeds
ongelukkiger geworden.



Hm..



En de bedoeling
was?



71

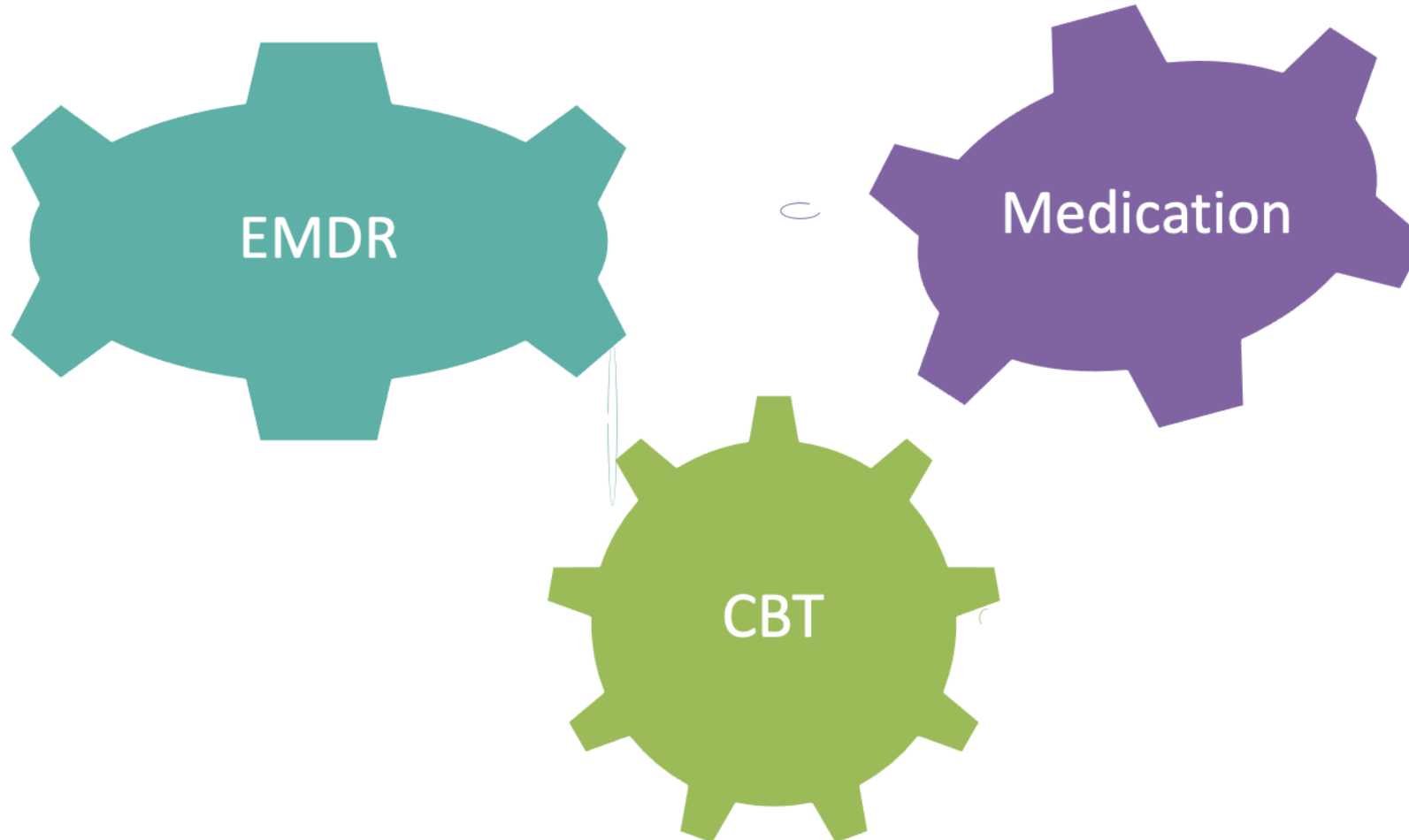
Ton vervolgde met:

- Patiënten zijn therapieresistent als zij onvoldoende op een behandeling gereageerd hebben,
- die adequaat is uitgevoerd,
- en die effectief is gebleken bij therapie-effect onderzoek

Take home message 1

Niet zelden zijn eerste stap interventies zoals een SSRI of eerste CGT optimaal uitgevoerd, het getuigt van goed klinisch handelen hiervoor te controleren.

1. Medicatie als stand alone

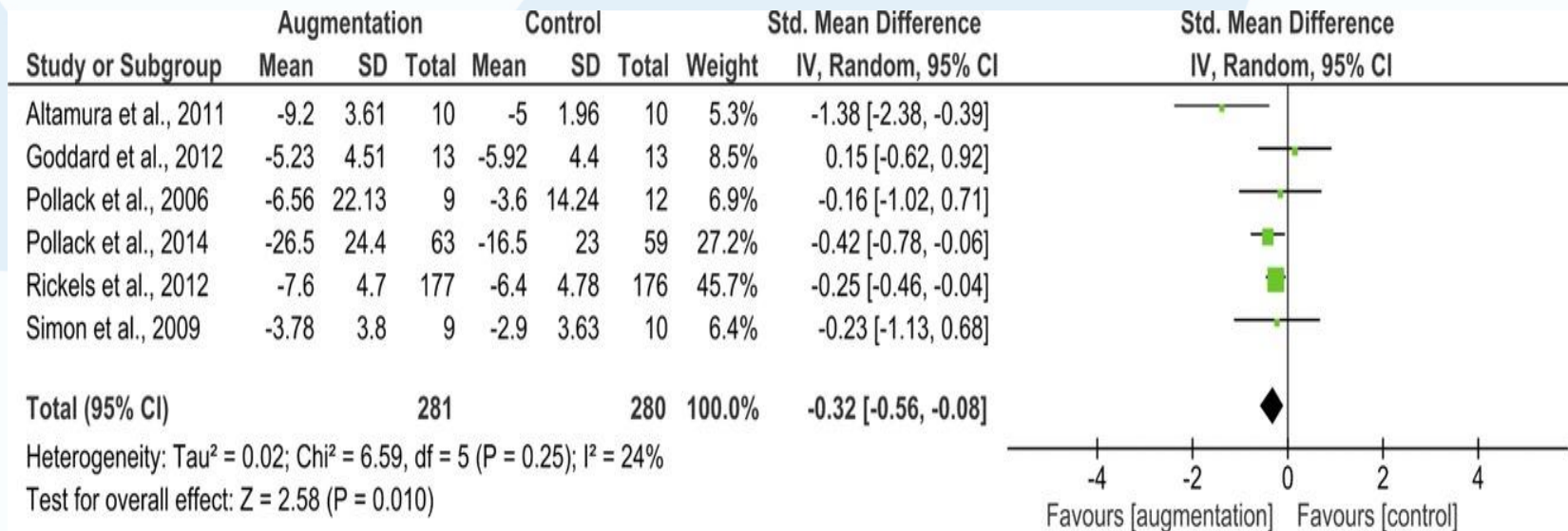


2. Combinatie therapie: add on

- a. Tegelijk?
- b. Sequentieel?



AUGMENTATION STRATEGIES FOR TREATMENT-RESISTANT ANXIETY DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS



Depression and Anxiety, Volume: 33, Issue: 8, Pages: 728-736, First published: 12 May 2016, DOI: (10.1002/da.22525)

Resumé farmacotherapie en combinatie met CGT

- Zie voor een overzicht: EBRO-module therapieresistente angst- en dwangstoornissen (2017)
- MDR FT vooral bij monotherapie
- Bevindingen combinatiebehandeling:
 - $CGT + FT > FT$
 - $CGT + FT = CGT$
- $CGT + FT$:
 - Werkingsmechanisme verschilt
 - Risico op tegenwerking
- Meerdere psychofarmaca niet effectiever
- Sequentieel heeft de voorkeur
- Hoe nu verder?

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Effects of Adjunctive Paroxetine in Panic Disorder Patients Unsuccessfully Treated With Cognitive-Behavioral Therapy Alone

Mirjam Kampman, M.A.; Ger P. J. Keijsers, Ph.D.;
Cees A. L. Hoogduin, M.D., Ph.D; and Gert-Jan Hendriks, M.D.

Background: Both cognitive-behavioral therapy and treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have proved to be effective in the treatment of panic disorder. The present study examined the effects of paroxetine added to continued cognitive-behavioral therapy in patients who were unsuccessfully treated with initial cognitive-behavioral therapy alone.

Method: 161 patients with panic disorder with or without agoraphobia (DSM-IV criteria) underwent a manual guided cognitive-behavioral therapy of 15 sessions. Forty-three unsuccessfully treated patients from this group were included in a double-blind, placebo-controlled, next-step treatment study consisting of continued cognitive-behavioral therapy plus adjunctive paroxetine at a dose of 40 mg/day or continued cognitive-behavioral therapy plus placebo.

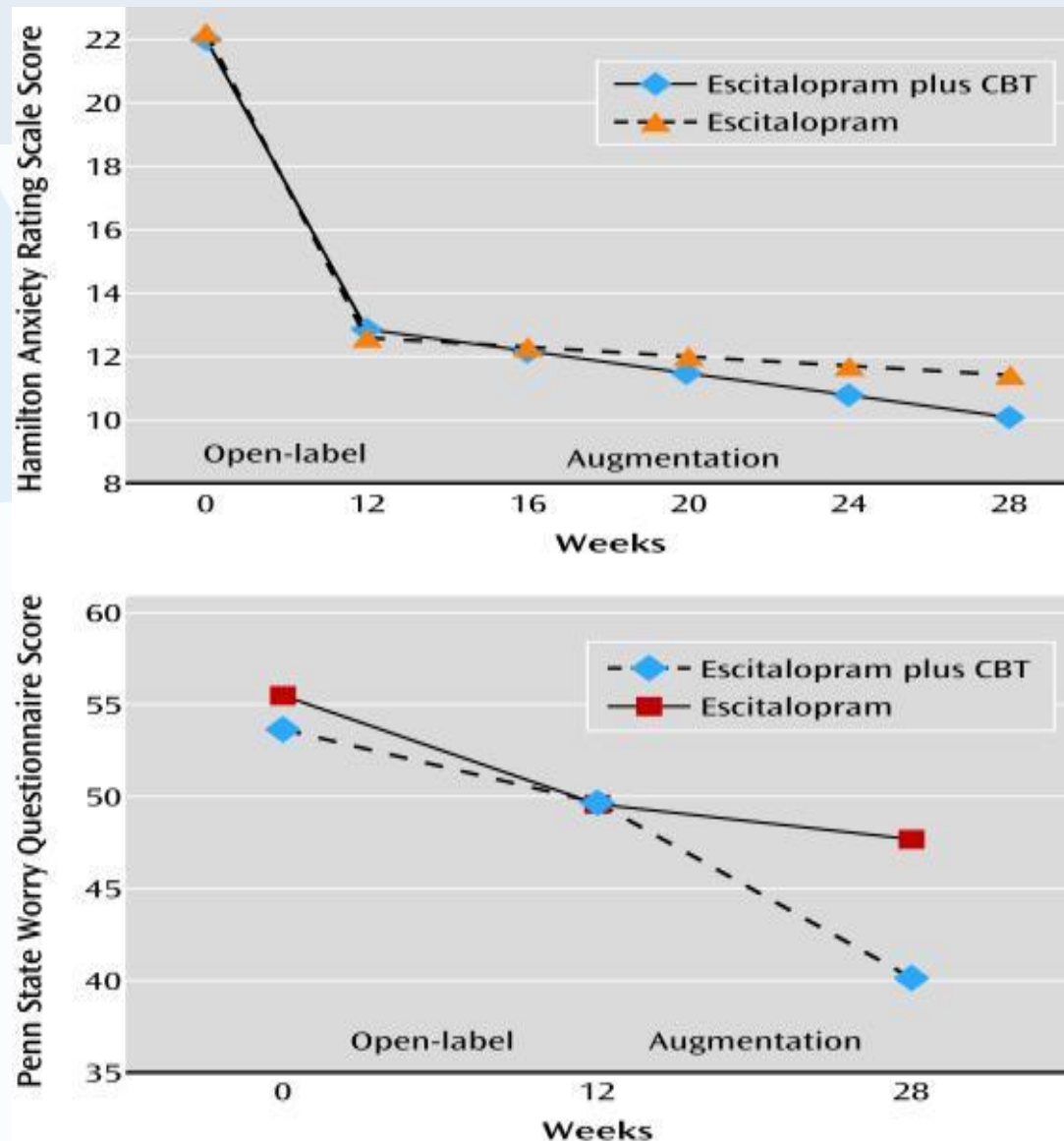
Results: Overall, patients in the cognitive-behavioral therapy plus paroxetine condition improved significantly on agoraphobic behavior ($p < .05$) and anxiety discomfort ($p < .01$), whereas patients in the cognitive-behavioral therapy plus placebo condition did not. Effect sizes in the cognitive-behavioral therapy plus paroxetine condition ranged from 1.0 to 1.8 and in the cognitive-behavioral therapy plus placebo condition from 0.4 to 1.0.

Conclusion: Patients with panic disorder who are unsuccessfully treated with initial cognitive-behavioral therapy may benefit from the addition of an SSRI as a second treatment modality. The importance of timely evaluation of treatment results is emphasized.

(J Clin Psychiatry 2002;63:772-777)

CBT –responder n = 129

CBT non-responder n = 43 (< 50% paniekvrij)	CBT + paroxetine n = 19 ES	CBT + placebo n = 19 ES
Vermijding (MI)	1,5	0,5
Cognities (ACQ)	1,8	1,0
Algemene angst (FQ-GA)	1,6	0,6
Paniekvrij	74%	47%



Raw Means at Baseline and Predicted Mean Hamilton Anxiety Rating Scale and Penn State Worry Questionnaire Scores in a Trial of Escitalopram Augmented With Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) for Older Adults With Generalized Anxiety Disorder (N=73)

From: Antidepressant Medication Augmented With Cognitive-Behavioral Therapy for Generalized Anxiety Disorder in Older Adults

American Journal of Psychiatry

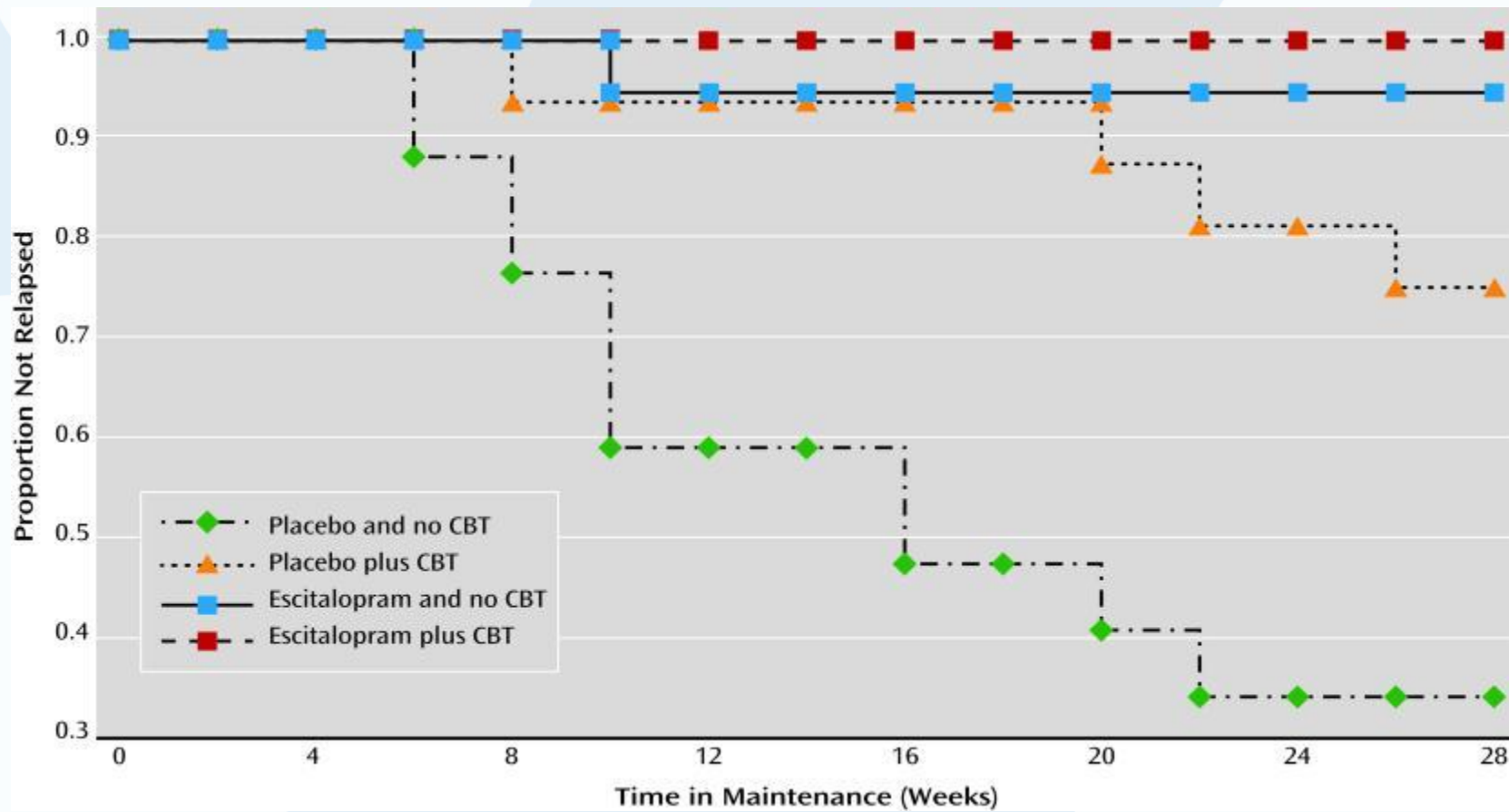


FIGURE 3. Kaplan-Meier Survival Curve for Relapse in Older Adults With Generalized Anxiety Disorder Who Received Maintenance Escitalopram, Cognitive-Behavioral Therapy (CBT), Both, or Pill Placebo (N=70)

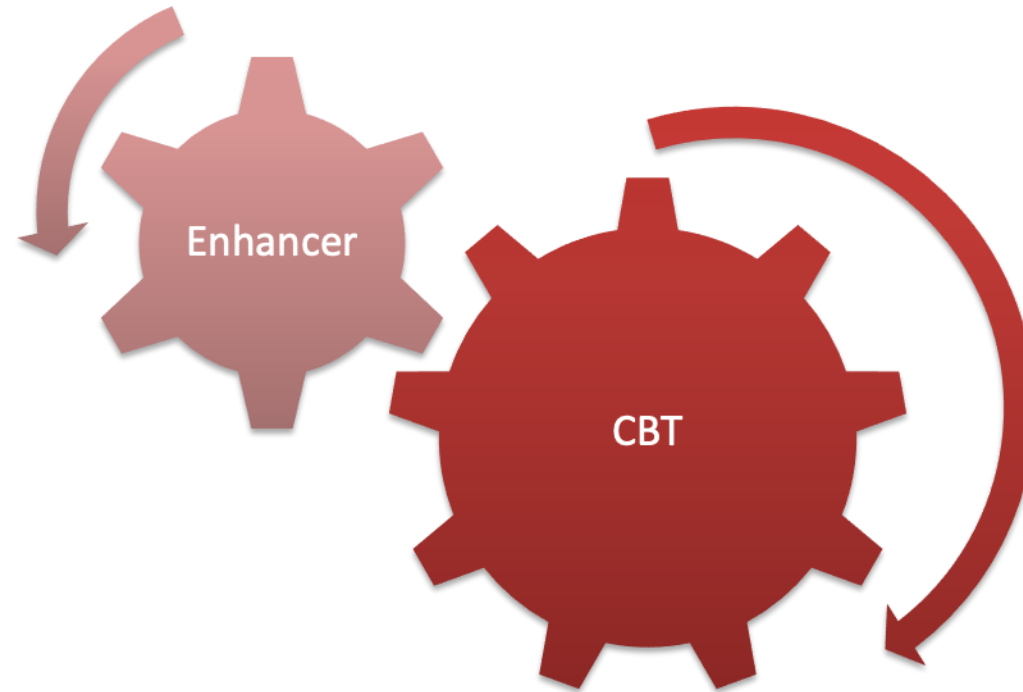
Take home message 2

**HET LIJKT BETER OM NIET TEGELIJKERTIJD MET
VERSCHILLENDE INTERVENTIES TE STARTEN MAAR
VOLGORDELIJK**

Optimalisatie bestaande interventies

- CGT is de beste behandeling voor angst- en dwangstoornissen
 - Maar is niet altijd effectief (genoeg)
 - Ruimte voor verbetering
 - Hoe kunnen we de behandeling verbeteren?
-
- andere/betere behandelingen maken?
 - of bestaande, effectieve behandelingen verbeteren.
 - Dat heet: **augmentatie** of "**enhancement**"

3. Enhancement



Kunnen we CGT augmenteren?

- Augmentatie van CGT kan vruchtbaar zijn
- Nieuwe ontwikkeling binnen CBT
- Uitgangspunt is dat we weten wat het beste werkt (CGT), maar maken het beter, sneller, ...
- Gericht op versterking CGT, niet als op zichzelf staande behandeling (in tegenstelling tot bijv. SSRI)

Farmacologische en neurobiologische opties

- Yohimbine
 - Propranolol
 - Cortisol
 - Oxytocine
 - Testosteron
 - D-Cycloserine
 - Catecholamines
 - Nutrients (caffeine, omega-3 vetzuren, nicotine)
 - Cannabinoids
 - MDMA (Ecstasy)
 - ...??
-
- Deze zgn enhancers worden nu allemaal wereldwijd getest in RCT's
-
- Neuromodulatie: rTMS, DBS

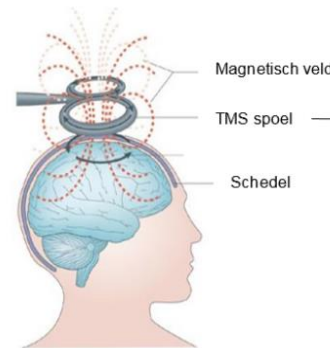
Neuromodulatie

- Transcraniële magnetische stimulatie

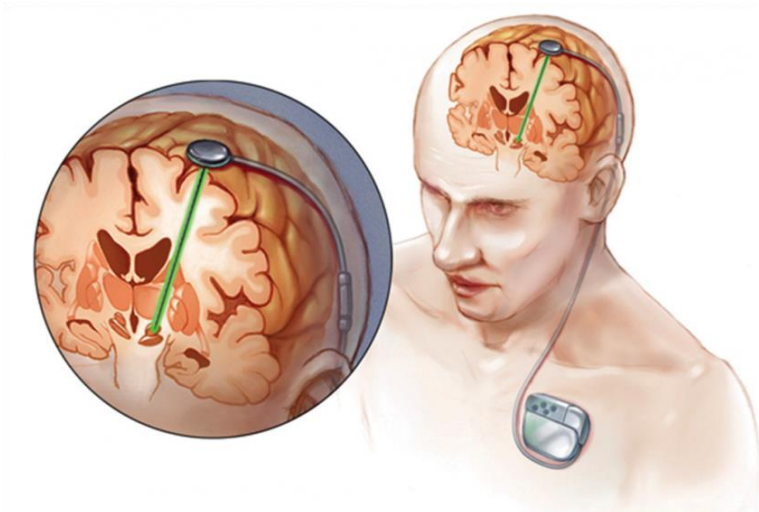
TMS

TMS is een type hersenstimulatie waarbij magnetische pulsen aan de hersenen worden gegeven (zie Figuur 1). Deze techniek wordt in dit onderzoek op twee manieren gebruikt. Ten eerste als behandeling om de gedragstherapie te versterken door herhaaldelijke stimulatie. Dit heet repetitieve TMS (rTMS). Ten tweede, door enkele losse pulsen te geven, om bepaalde kenmerken van de hersenen te meten.

- Deep brain stimulation



Figuur 1: Tijdens TMS worden magnetische pulsen gegeven aan de hersenen met een spoel. Figuur links uit Ridding & Rothwell 2007, *Nature Reviews Neuroscience*

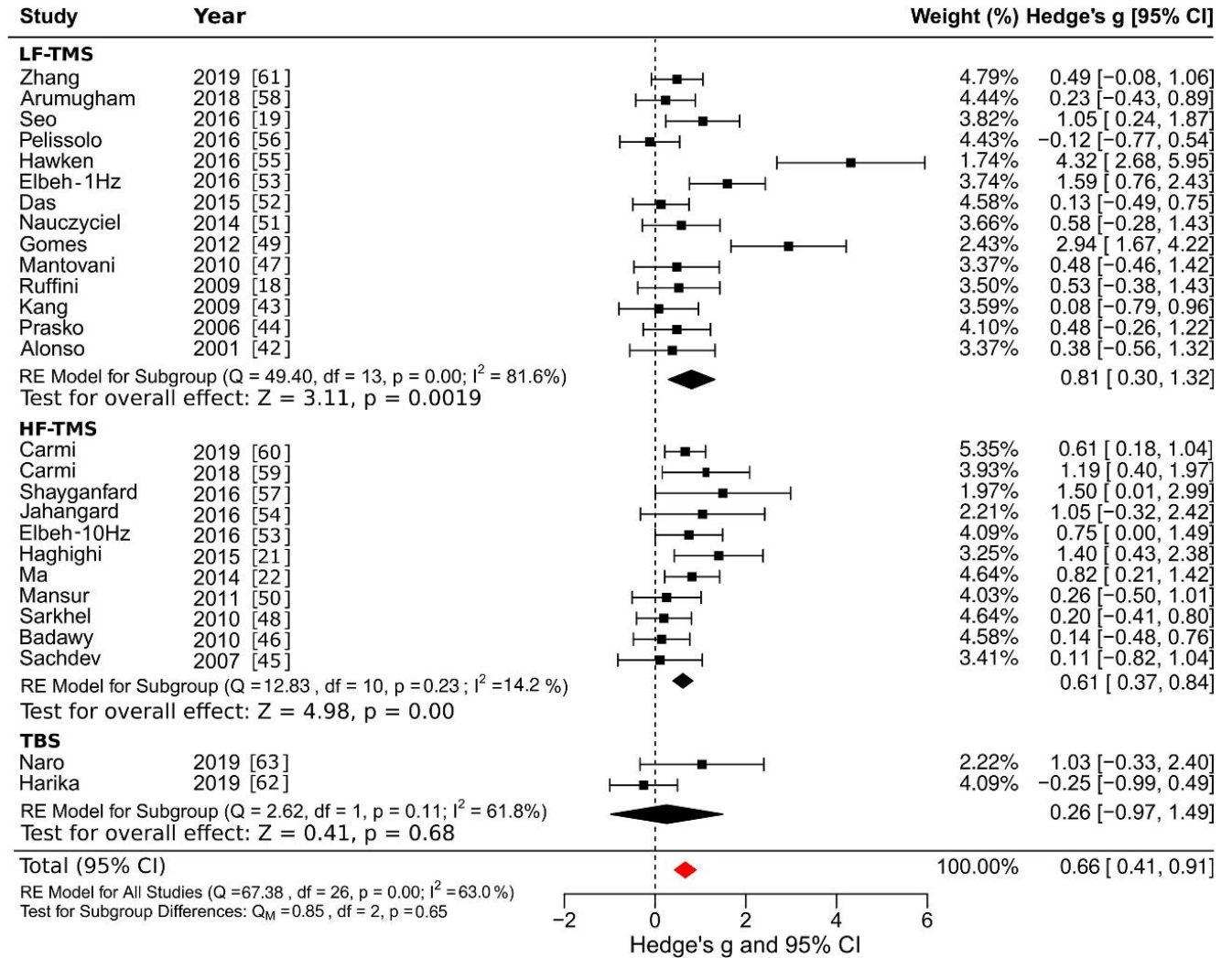


Archival Report

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-analysis of Randomized, Sham-Controlled Trials

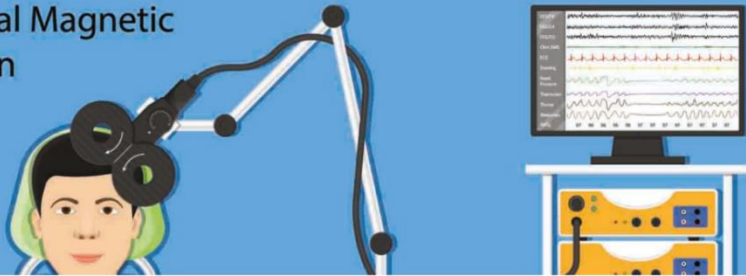
M. Prabhavi N. Perera ^a, Sudaraka Mallawaarachchi ^b, Aleksandra Miljevic ^a, Neil W. Bailey ^a, Sally E. Herring ^a, Paul B. Fitzgerald ^a

- rTMS doet iets bij OCD
- Locatie – frequentie - duur?
- Augmentatie E + RP?
- Andere angststoornissen?



TETRO-trial – neuromodulatie bij TR-OCS

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)



8 april 2021

TETRO trial: Support for research into treatment-resistant OCD

With a grant of 2.8 million euro, several Dutch hospitals and mental health institutions are supported in their search into a new, promising treatment for treatment-resistant compulsive disorders. The research is led by Amsterdam UMC. As research leader and professor of neuropsychiatry Odile van den Heuvel is really honored with the funding from the National Health Care Institute and ZonMw: "This funding is an enormous catalyst for our research on treatment-resistant OCD."

”

This funding is an enormous catalyst for our research on treatment-resistant OCD.

Share this



Researchers

[Odile van den Heuvel](#)

Research Institutes

[Amsterdam Neuroscience](#)

Research Programs

[Compulsivity, Impulsivity & Attention](#)

Landelijk netwerk:
A'damumc
GGzInGeest
Radboudumc
Pro Persona
M'astrichtumc
Mondriaan
Neurocare

Farmacologie meest belovend: D-cycloserine (DCS)

- Meest getest (> 60 studies)
- Antibioticum, TBC, 2000 mg per dag

Meta-analyse DCS

JAMA Psychiatry | Original Investigation | META-ANALYSIS

D-Cycloserine Augmentation of Exposure-Based Cognitive Behavior Therapy for Anxiety, Obsessive-Compulsive, and Posttraumatic Stress Disorders A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data

Mataix-Coles et al JAMA Psych 2017

Key Points

Question Does D-cycloserine (DCS) augment the effects of exposure-based therapy for anxiety, obsessive-compulsive, and posttraumatic stress disorders?

Findings In this meta-analysis of individual participant data from 21 trials, when controlling for antidepressant use, participants receiving DCS showed greater improvement from pretreatment to posttreatment but not from pretreatment to midtreatment or from pretreatment to follow-up. Effect sizes were small, and antidepressants did not moderate the effects of DCS.

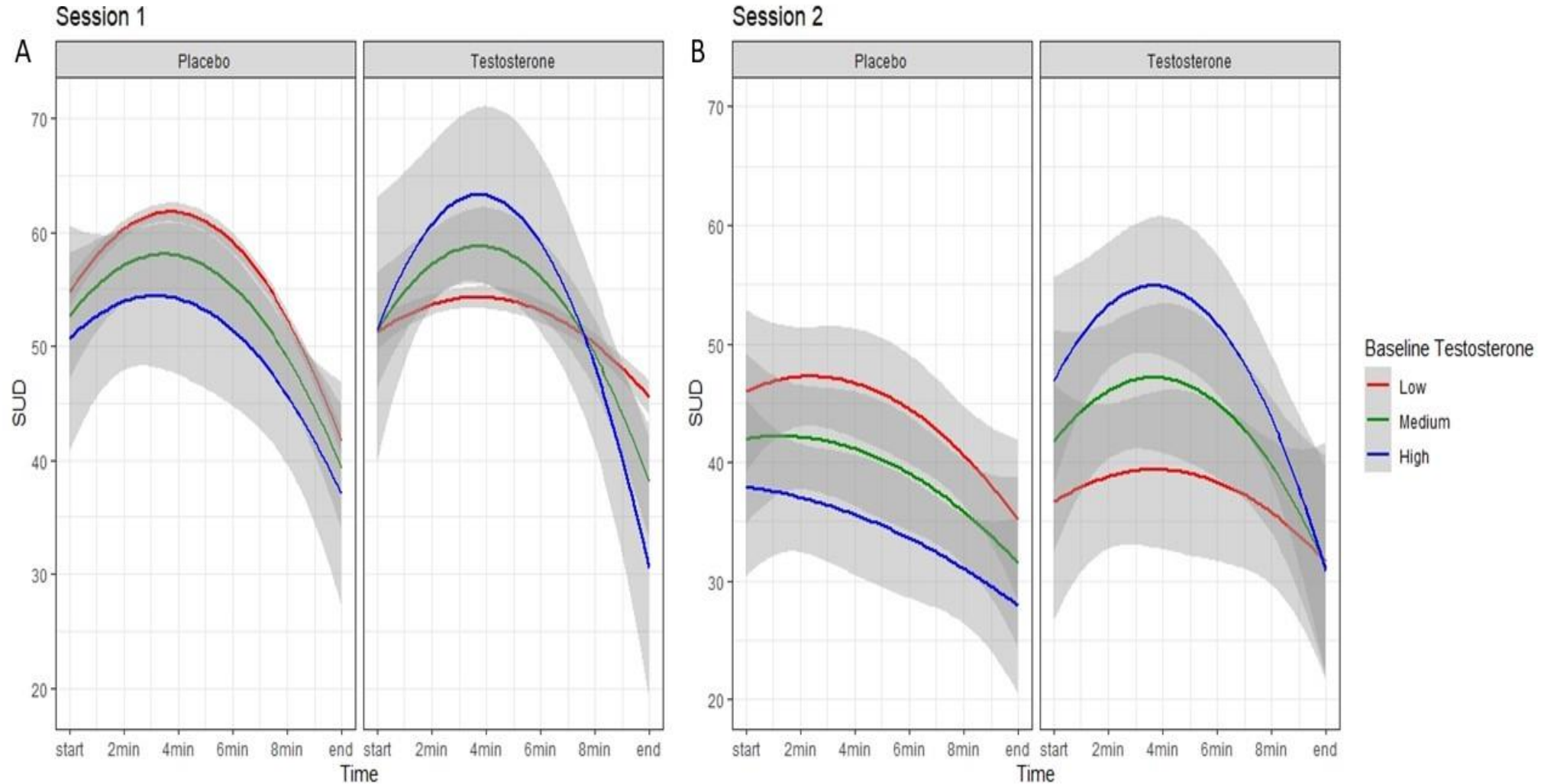
Meaning Further research is needed to identify patient and/or therapy characteristics associated with the DCS augmentation effect.

ARTICLE OPEN

Check for updates

The enhancing effects of testosterone in exposure treatment for social anxiety disorder: a randomized proof-of-concept trial

Moniek H. M. Hutschemaekers^{1,2}, Rianne A. de Kleine³, Gert-Jan Hendriks^{1,2,4}, Mirjam Kampman^{1,2} and Karin Roelofs^{2,5}



Proof of Concept: cortisol enhancement

COVOS

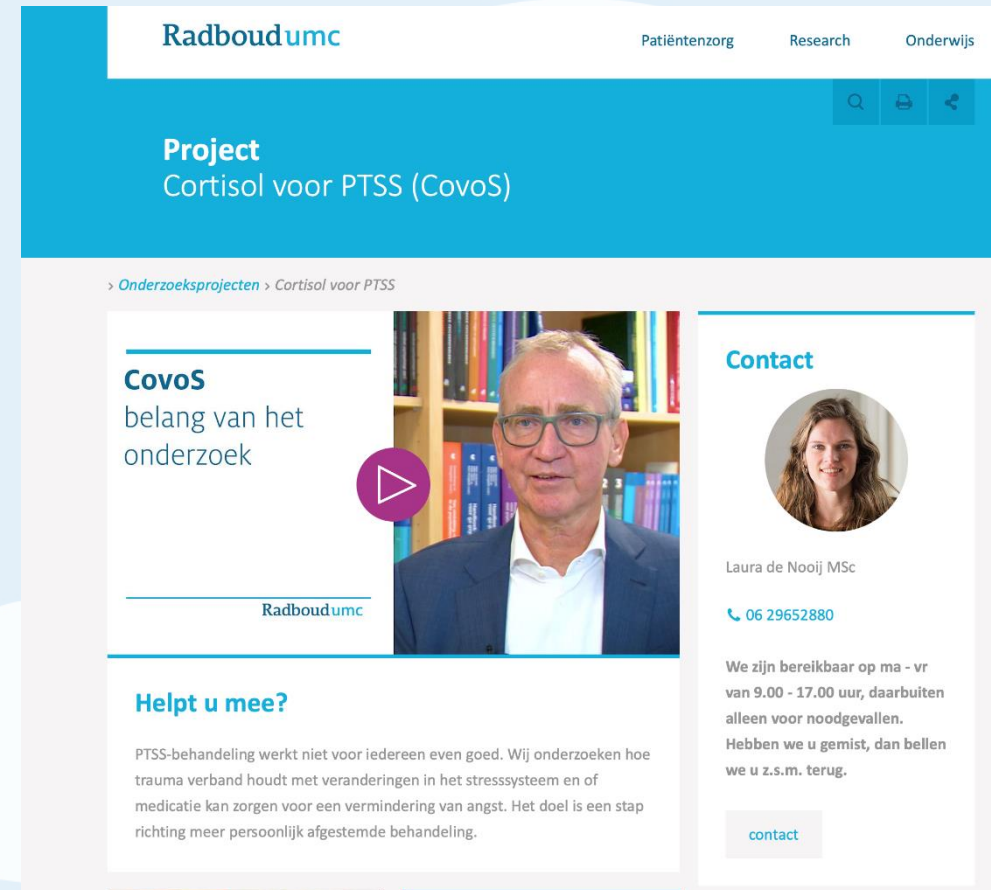
“Cortisol voor PTSS”

Targeted glucocorticoid administration to improve safety learning in PTSD patients with HPA axis dysregulation

Laura de Nooij, Lisa Wirz, Gert-Jan Hendriks, Robbert-Jan Verkes, Benno Roozendaal, Erno Hermans

DCCN PI: Guillen Fernandez

<https://www.radboudumc.nl/onderzoeksprojecten/cortisol-voor-ptss>



The screenshot shows the Radboudumc website interface. At the top, the Radboudumc logo is on the left, and navigation links for 'Patiëntenzorg', 'Research', and 'Onderwijs' are on the right. Below the navigation is a search bar and a blue header bar with the text 'Project Cortisol voor PTSS (CovoS)'. The main content area features a breadcrumb trail '> Onderzoeksprojecten > Cortisol voor PTSS'. A video player is embedded, showing a man in a suit and glasses with a play button overlay. Below the video is the text 'CovoS belang van het onderzoek' and the Radboudumc logo. To the right of the video is a 'Contact' section with a circular profile picture of a woman, her name 'Laura de Nooij MSc', and a phone number '06 29652880'. Below the contact information is a 'contact' button. At the bottom of the page, there is a section titled 'Helpt u mee?' with a paragraph of text: 'PTSS-behandeling werkt niet voor iedereen even goed. Wij onderzoeken hoe trauma verband houdt met veranderingen in het stresssysteem en of medicatie kan zorgen voor een vermindering van angst. Het doel is een stap richting meer persoonlijk afgestemde behandeling.'

Take home message 3

- **DE BASIS VOOR SYSTEMATISCHE KLINISCHE TOEPASSING VAN ENHANCERS ONTBREEKT VOORALSNOG.**
- **ONVOLDOENDE KENNIS OVER SPECIFIEKE en/of GEPERSONALISEERDE TOEPASSING.**
- **EERST GOED ONDERZOEK: BIJ WIE, WANNEER EN HOE**

Andere (psychologische) manieren om extinctieleren te augmenteren

- **Gedragmatig:**

- *Gecondenseerde, intensieve exposure,*
- *in meervoudige contexten (vb therapeutrotatie)*
- *met meerdere stimuli tegelijk*

- Zie Craske (2014) Maximizing exposure therapy: An inhibitory learning approach (vertaald door Bram Vervliet in T v Gedragstherapie)

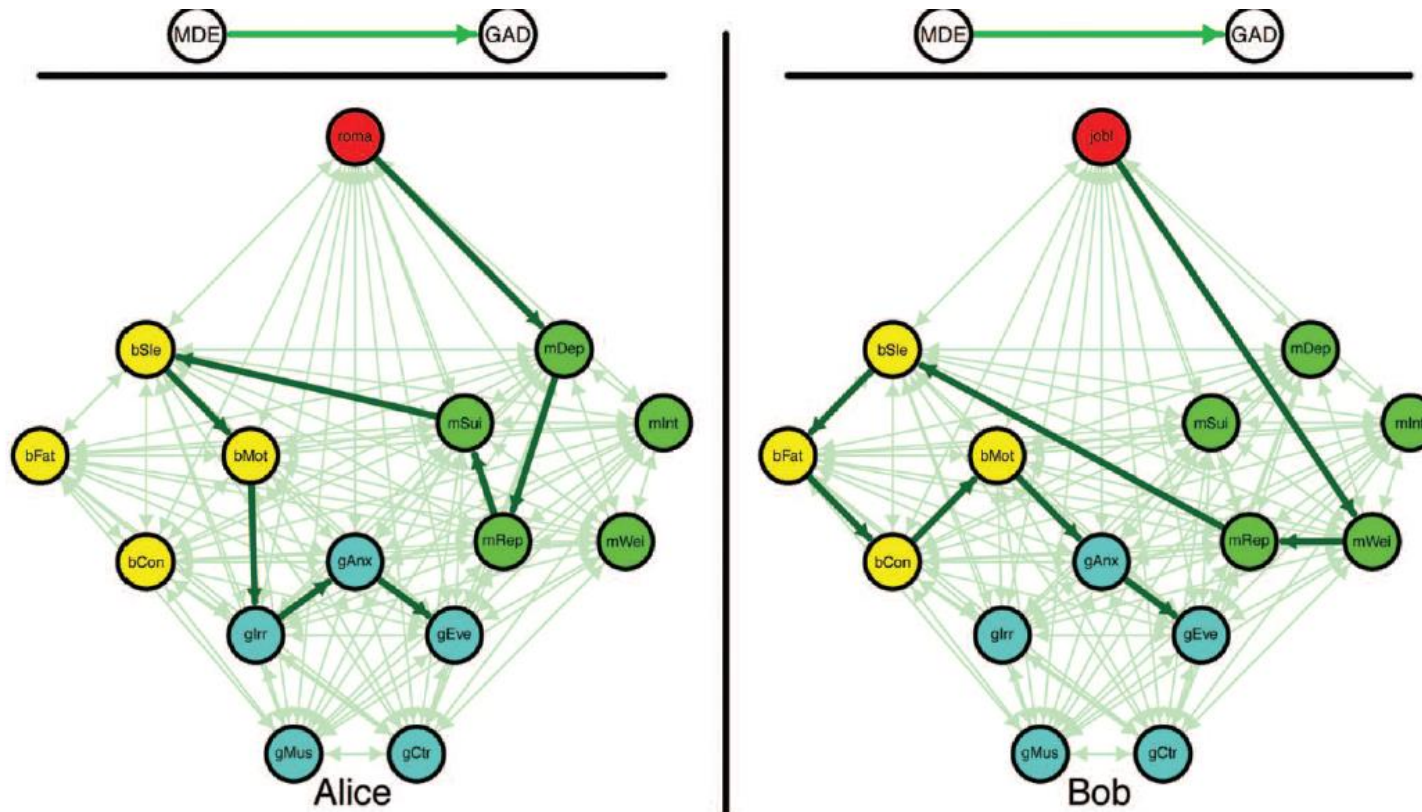
- **Netwerkbenaderingen (transdiagnostisch)**

Nieuwe benaderingen: netwerk theorieën (zie e.g. Borsboom, 2011)

- Er zijn causale netwerken in psychopathologie.
- Bv. baanverlies depressie slaapproblemen zorgen concentratieproblemen GAD
- Of: relatieproblemen slaapproblemen meer tijd om 's nachts te piekeren GAD moe en gestrest depressie
- Er kunnen verschillende causale paden zijn voor elk individu.

Nieuwe benaderingen: netwerk theorieën (zie e.g. Borsboom, 2011)

Dezelfde co-morbiditeit, maar verschillende symptoomnetwerken



Niet alle symptomen zijn even belangrijk

- Sommige symptomen zijn belangrijker dan andere
- Sommige symptomen hangen meer samen met andere symptomen dan andere.
- Dus: moeten we behandelingen baseren op diagnoses, zoals DSM classificaties, die alleen lijsten van symptomen bieden?
- Of: moeten we de belangrijkste symptomen behandelen, ongeacht de diagnose?
- En dus: eerst onderzoek, nog geen structurele klinische toepassing

Exposuretherapie maximaliseren

- Angstige patiënten vertonen gebreken in inhibitorisch leren
- Maximaliseren exposuretherapie om gebrekkig extinctie leren en daardoor geringe respons of terugval te voorkomen!
- Inhibitorisch leermodel breder dan alleen geloofsdiscconfirmatie: 8 principes

Overwaal - Een pragmatisch voorbeeld

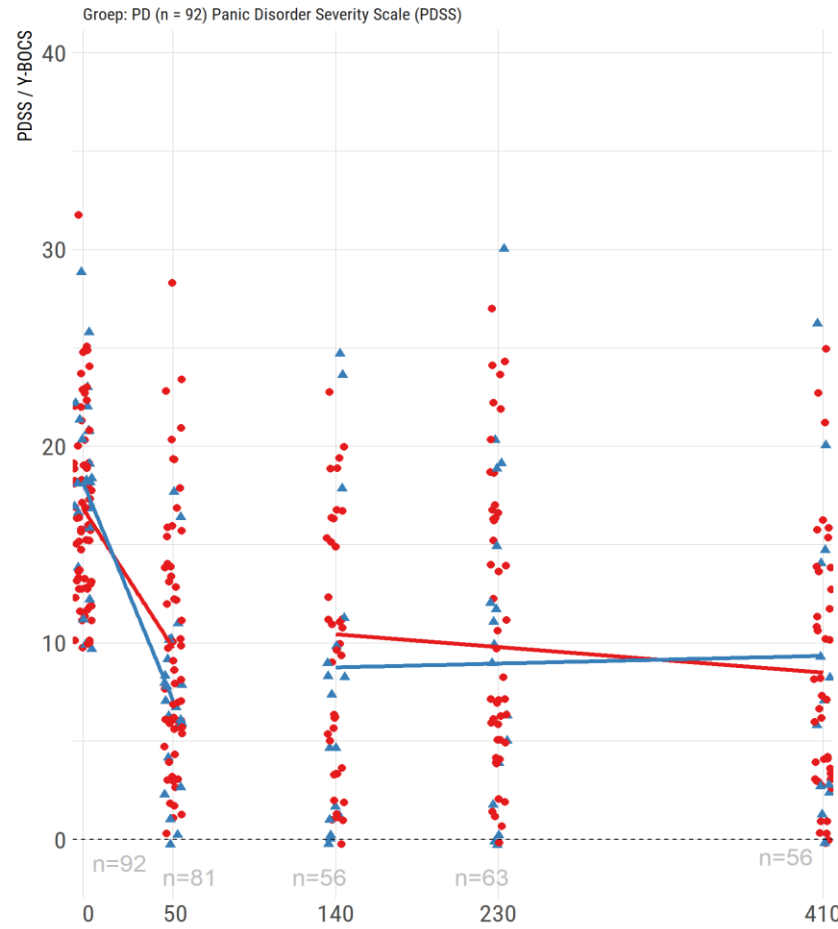
- Overwaal biedt geïntegreerde zorg voor complexe angst, dwang en ptss:
 - Polikliniek
 - Deeltijdbehandeling:
 - Stoornisgericht
 - Comorbiditeit met cluster C
 - Klinische behandeling:
 - Stoornisgericht
 - Comorbiditeit met cluster C
 - N = 1

Disclaimer:

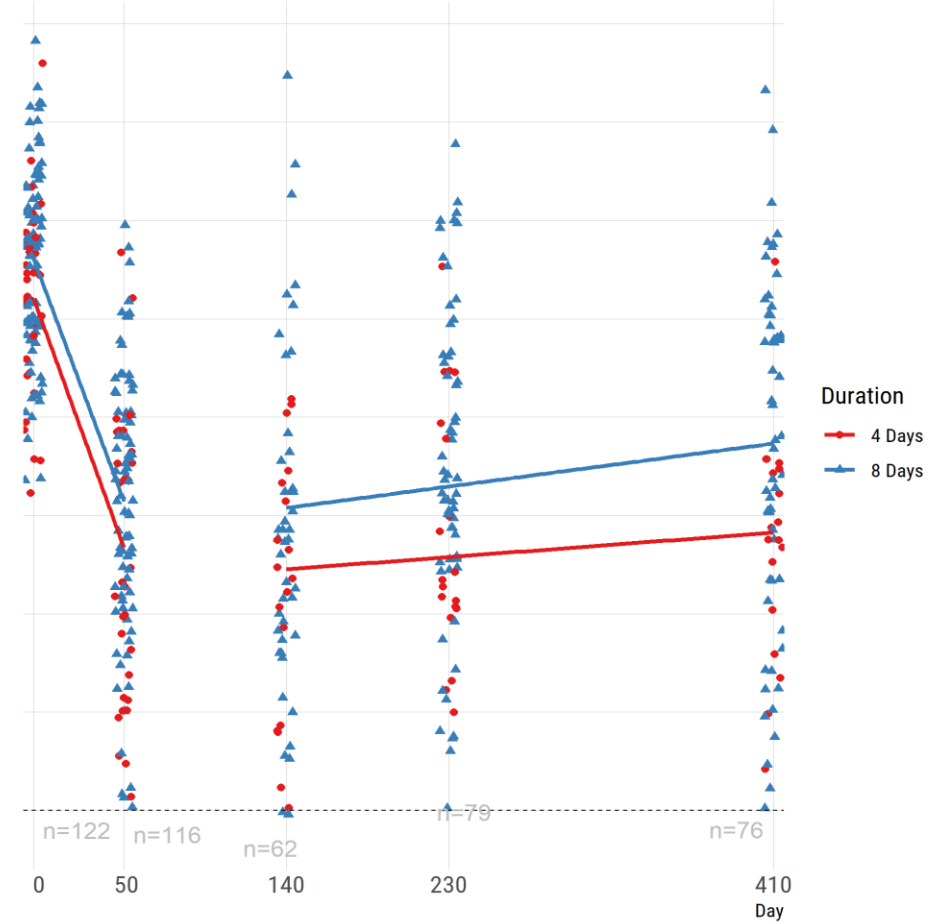
- Observationeel
- Methodisch ontwikkeld vanuit klinische pragmatiek en behoefte
- Bij gebrek aan gefundeerde, evidence based vervolgstappen

Kortdurende intensieve exposure

PSA



Groep: OCD (n = 122) Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)

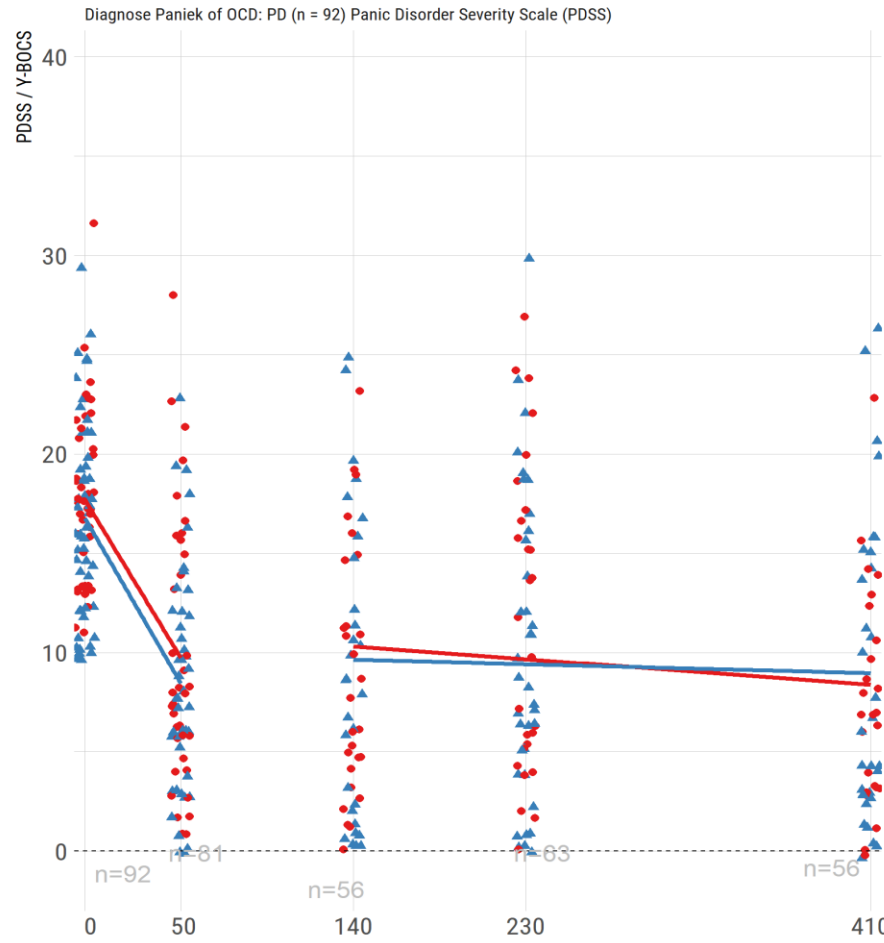


OCS

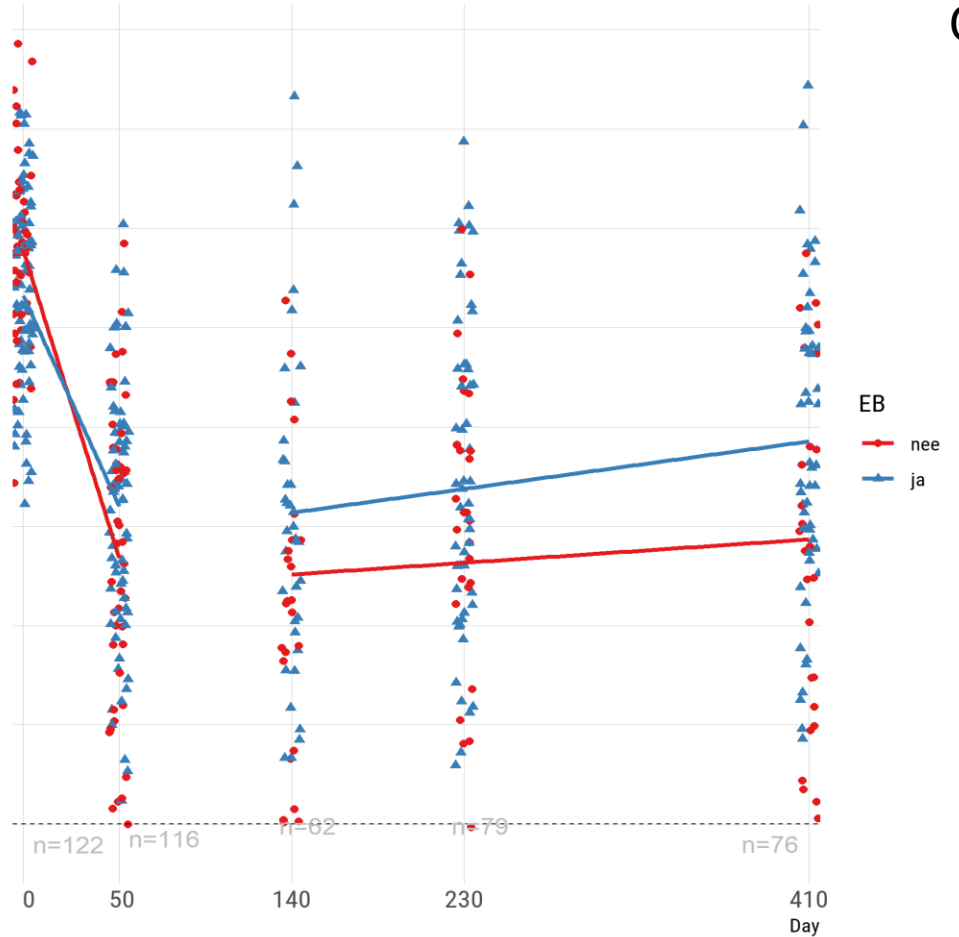
Duration
—●— 4 Days
—▲— 8 Days

Verskil wel/geen eerdere richtlijnbehandeling

PSA



Diagnose Paniek of OCD: OCD (n = 122) Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)



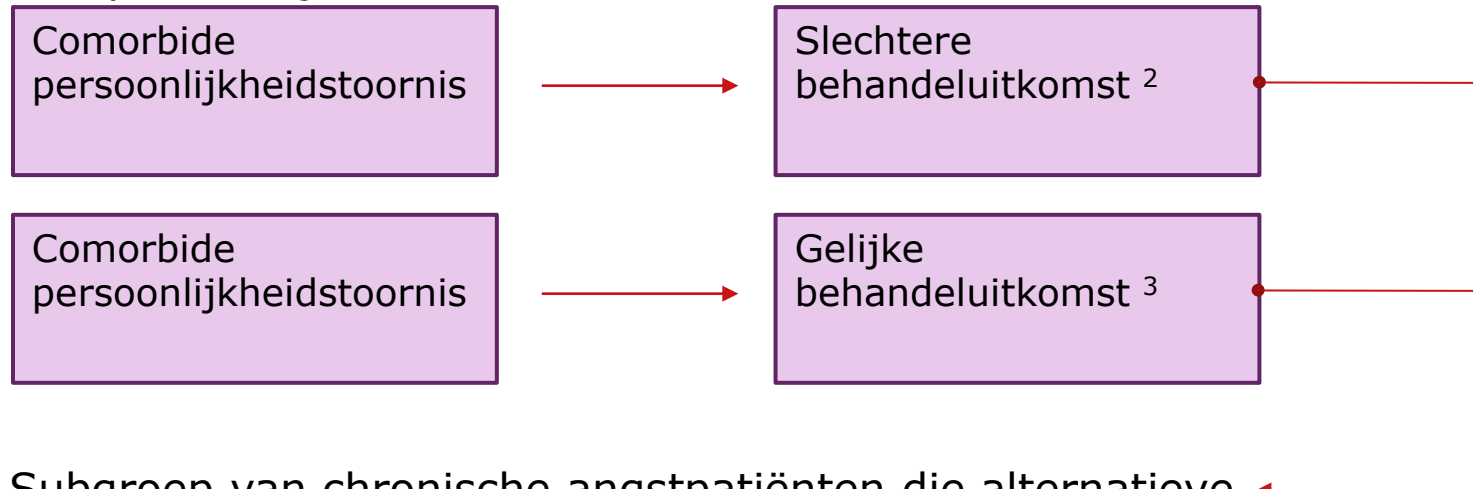
OCS

Comorbiditeit bij angststoornissen

¹ Brandes & Bienvenu (2009); Friborg, Martinussen, Kaiser, Øvergard, & Rosenvinge (2013); Grant et al. (2005)

² Dreessen & Arntz (1998); Reich (2003); ³ Reich (2003); Skodol, Geier, Grant, & Hasin (2014)

- Angststoornissen hebben in 40% van alle gevallen een comorbiditeit met persoonlijkheidsstoornissen. ¹



- Subgroep van chronische angstpatiënten die alternatieve behandeling nodig hebben.

'Ik snap wel dat ik niet meer bang hoeft te zijn, maar het voelt nog steeds niet zo...'

Schematherapie

- Schematherapie is ontwikkeld voor chronische patiënten die niet voldoende opknappen van CGT. ¹
- Eerdere studies laten veelbelovende resultaten zien voor schematherapie bij angstpatiënten. ²

¹ Young, Klosko, & Weishaar (2003)

² Gude & Hoffart (2008); Cockram, Drummond, & Lee (2010); Gross et al. (2012); Thiel et al., (2016)

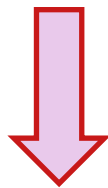
Schema SCherp

- Individuele therapie en groepstherapie (Farrell en Shaw)

	Dinsdag	Donderdag	Vrijdag
Exposure en response preventie			
Psychotherapie			
Scherpstellen	■	■	□
Beeldende/drama therapie	■	□	■
	□	■	□
	■	■	□

- Routine Outcome Monitoring (ROM) data van 62 angst- en dwangpatiënten.
- Inclusie criteria:
 - Primaire diagnose: as I angststoornis (SAS, OCS, GAS, PTSS, PS)
 - Bijkomende as II (cluster C) persoonlijkheidsstoornis
 - Onvoldoende verbeterd door eerdere CGT en/of farmacologische behandelingen

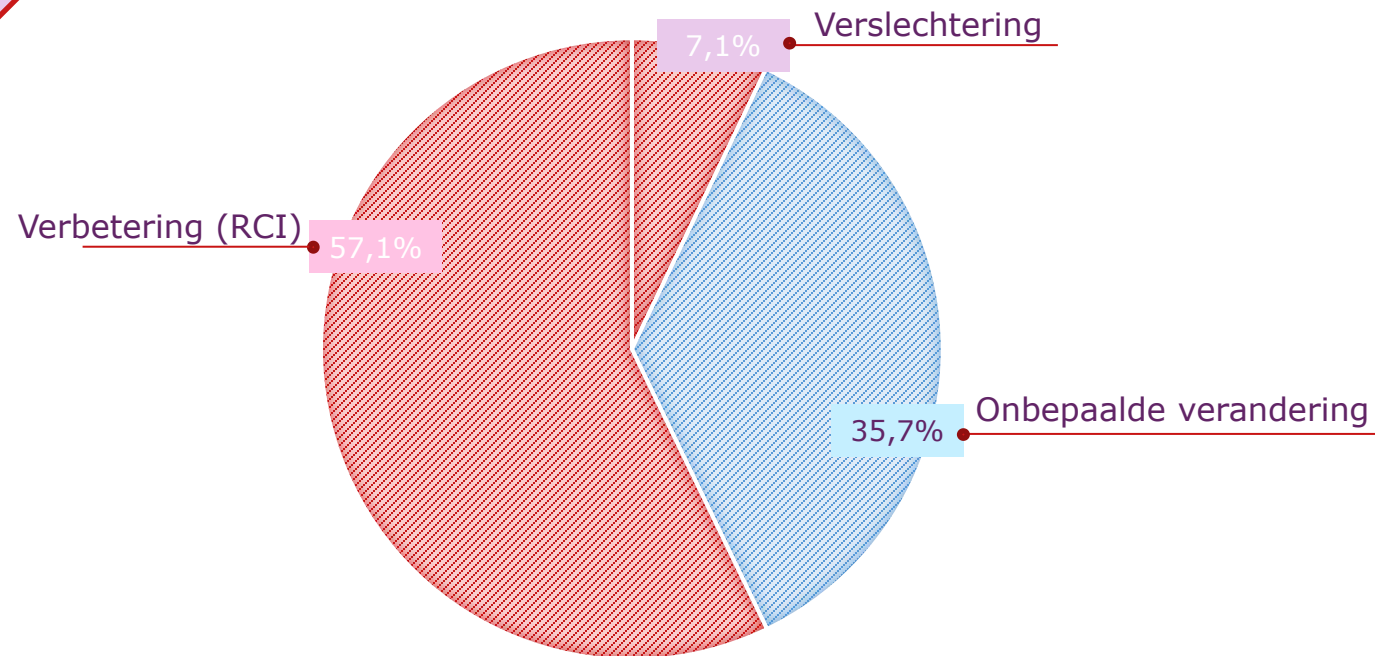
Outcome Questionnaire-45



Voor → na behandeling

Significante afname van OQ-45 score

(T1 = Gemiddelde:87.05, sd:15.71, T2 = Gemiddelde:72.19, sd:21.94; $d = .75$)



11 patiënten (26.2%) lieten een klinisch significante verbetering zien.

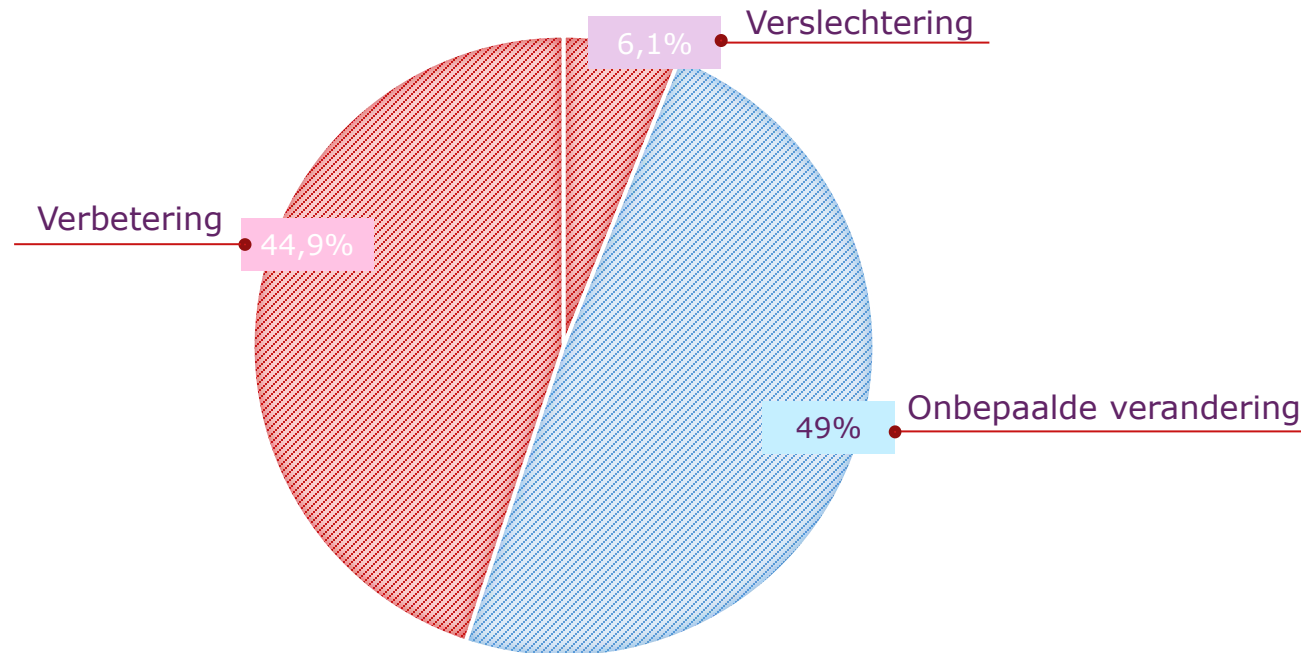
Maladaptieve modi



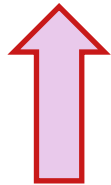
Voor → na behandeling

Significante afname van maladaptieve modi score

(T1 = Gemiddelde:2.87, sd:0.43, T2 = Gemiddelde:2.59, sd:0.47; $d = .62$)



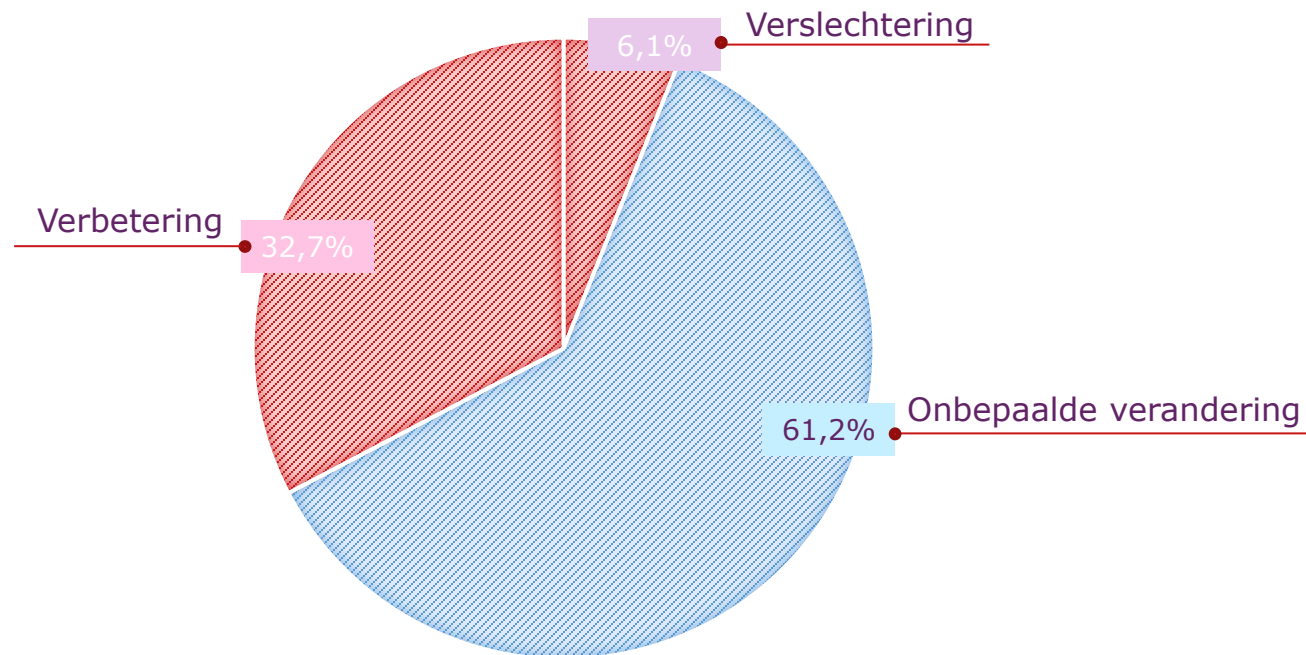
Adaptieve modi



Voor → na behandeling

Significante toename van adaptieve modi score

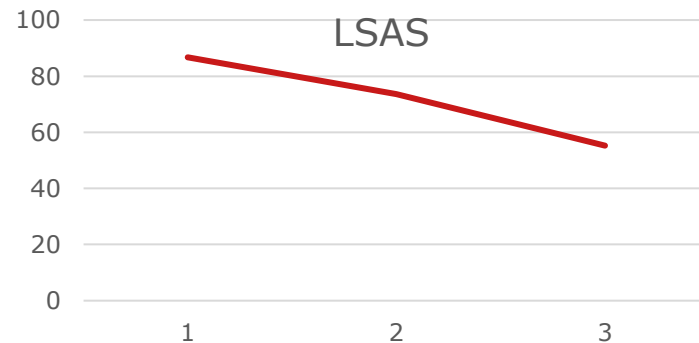
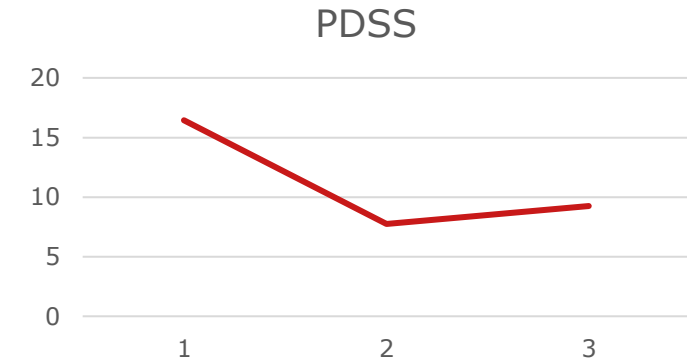
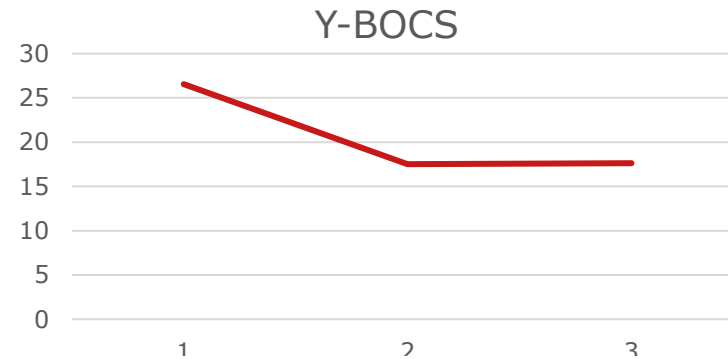
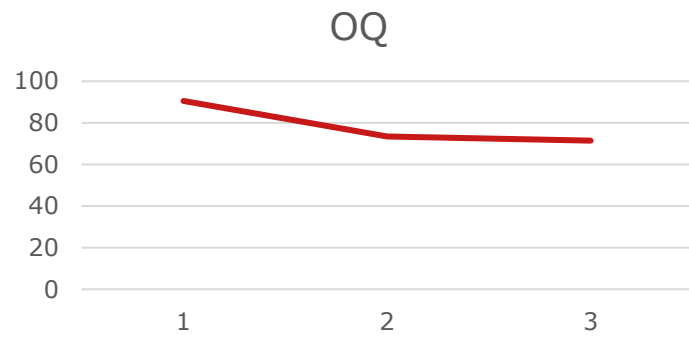
(T1 = Gemiddelde:3.12, sd:0.56, T2 = Gemiddelde:3.52, sd:0.64; $d = -.66$)



Doelgroep Kliniek

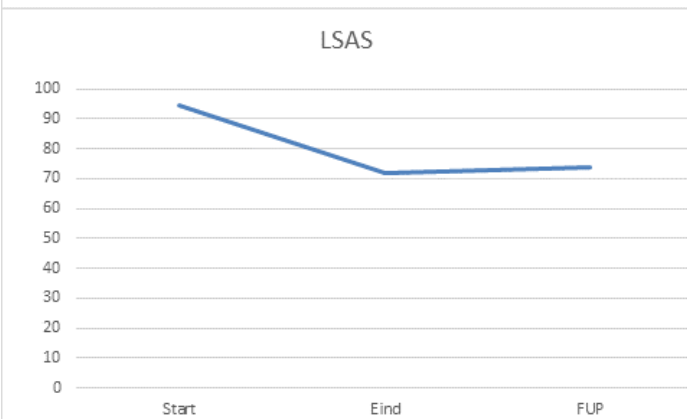
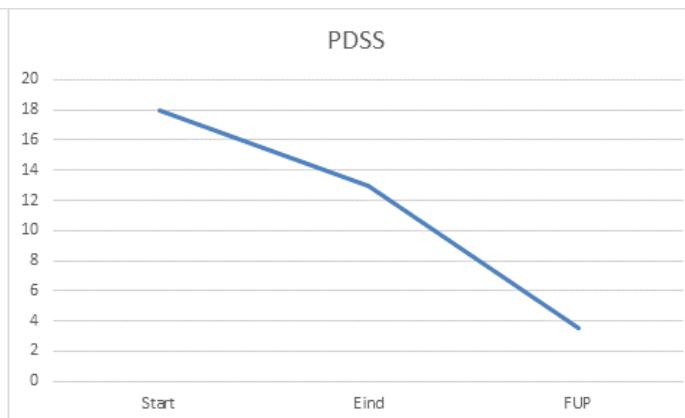
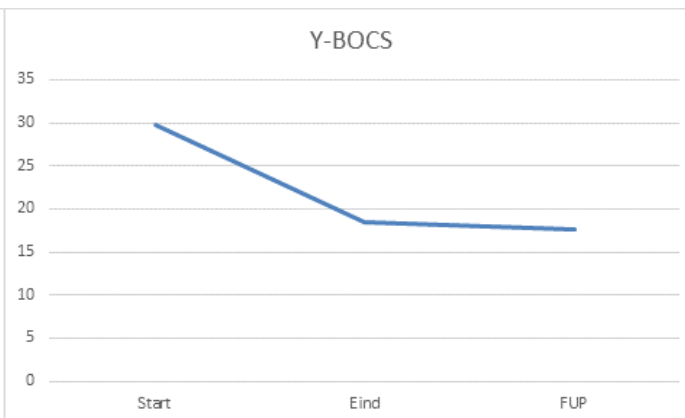
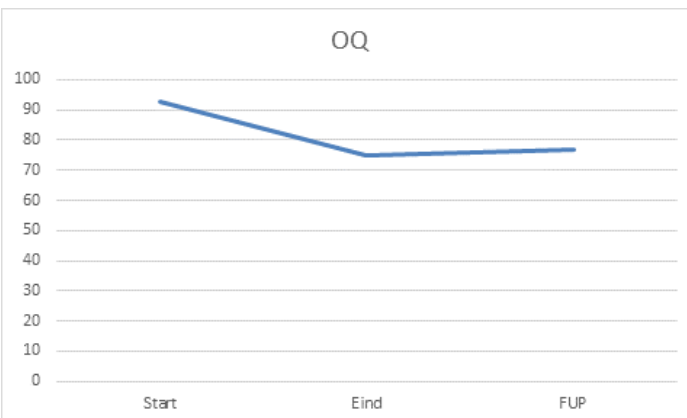
- Differentiatie op kliniek
 - Barlow-model (Unified Treatment – transdiagnostisch exposure model)
 - SCHerp model - 24 weken
 - Restgroep met ernstiger/andere comorbiditeit
 - ASS
 - LVB
 - Emotieregulatieproblematiek (?)
 - Risico: onduidelijke afbakening
- ROM 2017 tot 2019 en 6 mnd FU

N = 1 Pre – Post en FU 6 mnd



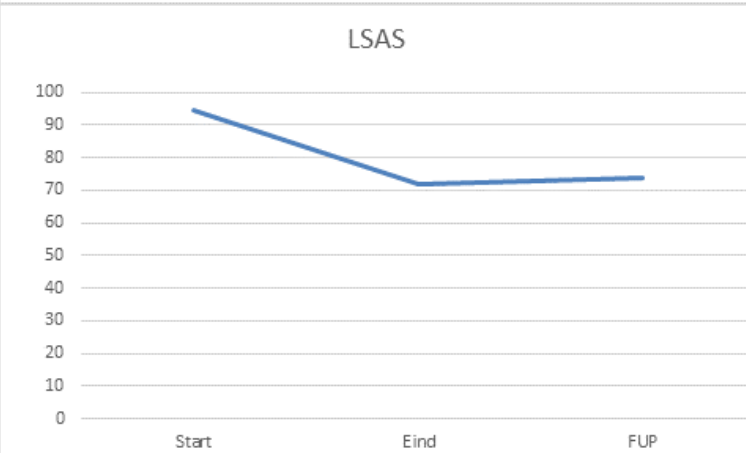
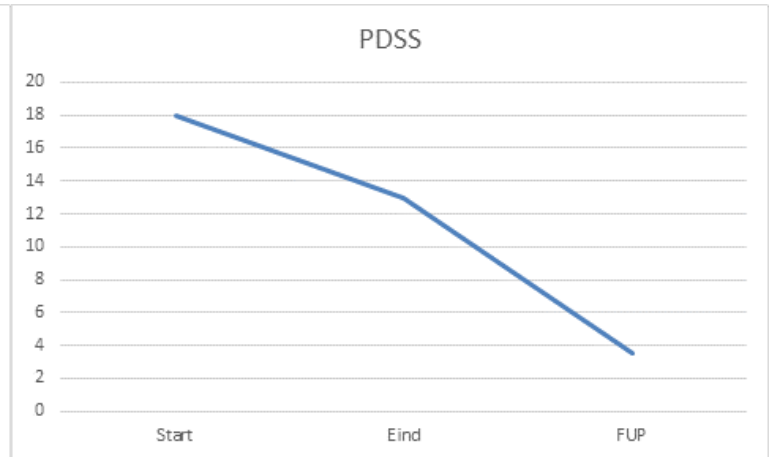
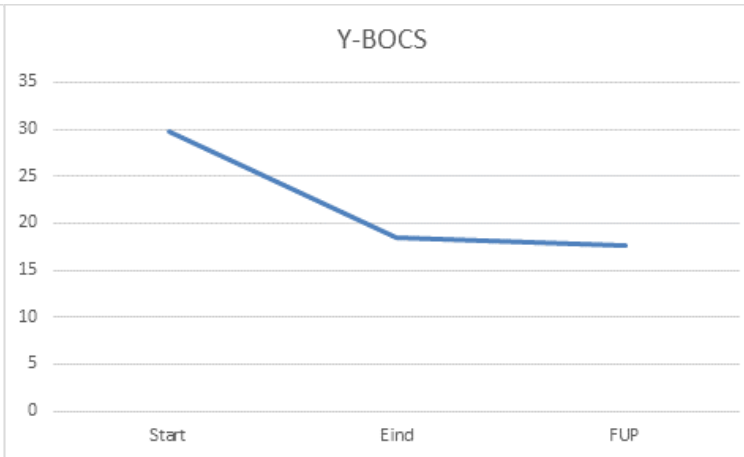
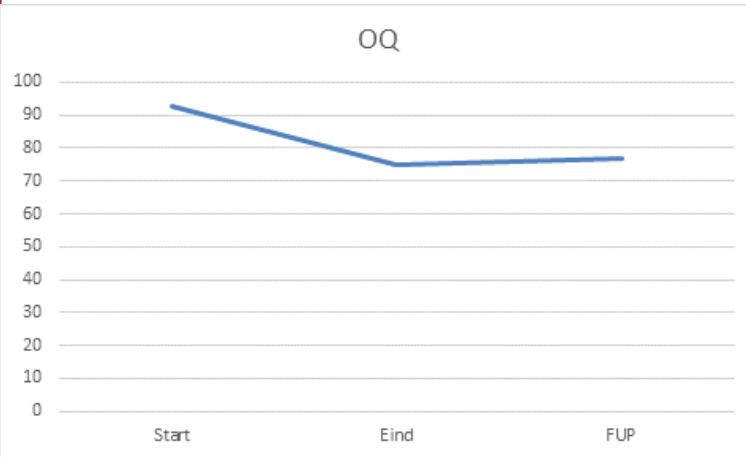
	Start	Eind	Follow up 6 mnd	Effect size (cohen's d) start-eind	Effect size (cohen's d) start-FUP
OQ	n=81 90,49 (22,98)	n=80 74,58 (25,00)	n=62 71,43 (24,36)	0,73	0,81
Y-BOCS	n=54 26,54 (5,02)	n=52 17,52 (8,10)	n=38 17,61 (9,00)	1,89	1,30
PDSS	n=38 16,45 (5,63)	n=13 7,75 (3,10)	n=10 9,25 (6,18)	1,77	1,28
LSAS	n=13 86,77 (28,68)	n=11 73,67 (42,52)	n=8 55,25 (29,94)	0,17	1,14

Focus kliniek



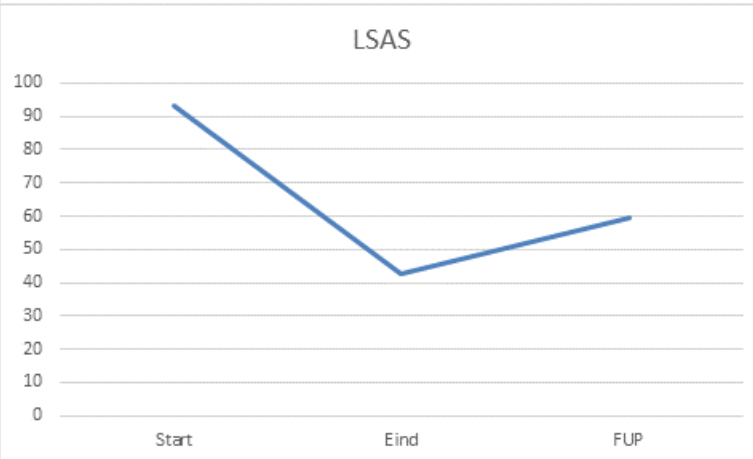
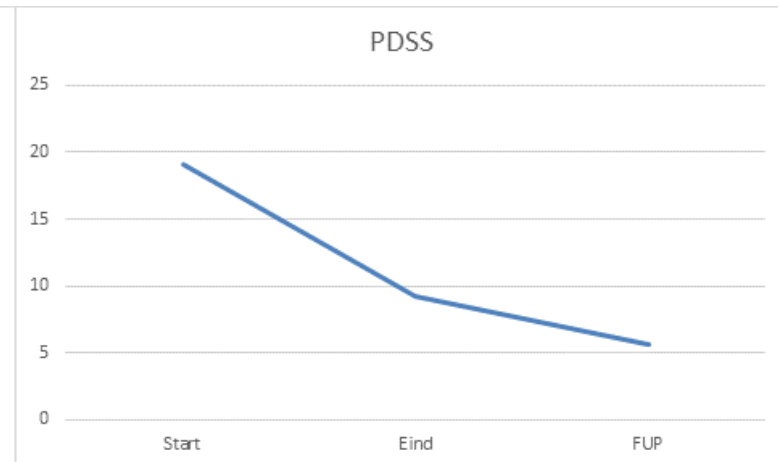
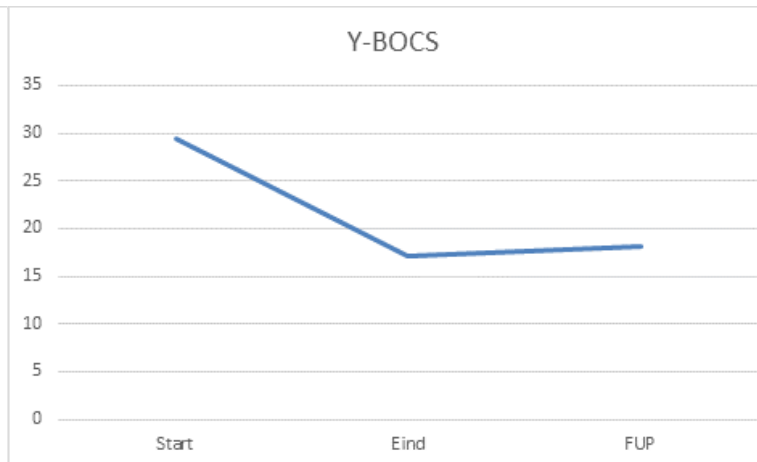
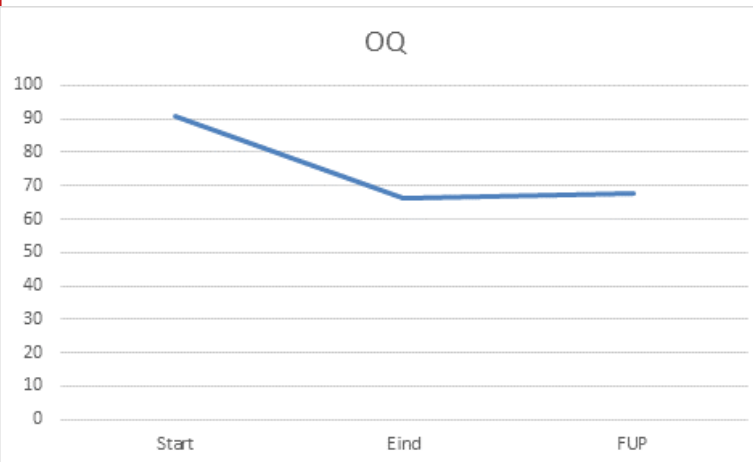
				Therapie		FUP	
	n start	n einde	n FUP	t-toets	cohen's d	t-toets	cohen's d
OQ	114	109	91	0,0000	1,56	0,000	1,05
Y-BOCS	60	57	50	0,0000	4,15	0,000	1,88
PDSS	50	34	24	0,0000	3,32	0,000	1,87
LSAS	13	11	9	0,00	0,33	0,015	2,54

SCHerp kliniek



				Therapie		FUP	
	n start	n einde	n FUP	t-toets	cohen's d	t-toets	cohen's d
OQ	84	75	53	0,0000	0,85	0,000	0,73
Y-BOCS	47	41	27	0,0000	2,45	0,000	2,25
PDSS	27	5	5	#DEEL/0!	#DEEL/0!	0,029	3,13
LSAS	24	23	14	0,00	0,58	0,399	0,78

Kliniek totaal



					Therapie	FUP		
	n start	n einde	FUP	n FUP	t-toets	cohen's d	t-toets	cohen's d
OQ	162	153	67,60	137	0,0000	1,45	0,000	1,06
Y-BOCS	81	77	18,09	70	0,0000	2,47	0,000	1,51
PDSS	70	35	5,57	30	0,0001	2,57	0,000	2,96
LSAS	34	29	59,71	24	0,00	2,19	0,019	1,22

Slotopmerkingen

- Veel veel-belovende innovaties, maar.....
- Onvoldoende voorafgaand fundamenteel mechanistisch onderzoek
 - Vb: DCS
- Meest kansrijke toepassing na een lange weg (> 15 jaar):
 - R-TMS + CGT bij TR-OCS (TETRO)
- Tot die tijd: optimalisatie/implementatie bestaande kennis
 - Idem THM van Ton van Balkom in 2004
 - Met SBG waren we **echt** op de goede weg!
- Personaliseren zonder gedegen onderzoek is terug naar het Stenen Tijdperk!

DANK VOOR UW AANDACHT!

g.hendriks@propersona.nl
gertjan.hendriks@ru.nl



Donderdag 9 december 2021

o.a. met Karin Roelofs, Eni Becker, Indira Tendolkar,
Anne Speckens, Bram Vervliet, André Pittig en
Marjolein van Kooten

