

Effectiviteit op lange termijn van implementatiestrategieën voor cognitieve gedragstherapie bij gegeneraliseerde angststoornis

Referentie

Probst GH, Gómez Penedo JM, Flückiger C. Long-term efficacy of cognitive behavioural therapy for generalized anxiety disorder: a 2–8-year follow-up of two randomized controlled trials. *Behav Res Ther* 2025;191:104758. DOI: 10.1016/j.brat.2025.104758

Duiding

Pauline Stas, klinisch psycholoog, wetenschappelijk medewerker Vlaams Expertisecentrum Suïcidepreventie. Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is bij volwassenen met een gegeneraliseerde angststoornis (GAS) de effectiviteit met betrekking tot GAS-symptomen en algemene mentale gezondheid op lange termijn (2 tot 8 jaar) van verschillende implementatiestrategieën voor cognitieve gedragstherapie?

Achtergrond

Een gegeneraliseerde angststoornis (GAS) kenmerkt zich door een hoge mate van moeilijk controleerbare angst en piekeren gedurende minstens 6 maanden, waarbij drie of meer van de volgende symptomen aanwezig zijn: rusteloosheid, snel vermoeid raken, moeite met concentreren of ergens niet op kunnen komen, prikkelbaarheid, spierspanning, slaapstoornis (1). Het gaat hierbij dus niet om één specifieke angst (zoals bij fobieën), maar om een breed patroon van piekeren en bezorgdheid. In België bedraagt de levenslange prevalentie van GAS 2,8% en de 12 maanden prevalentie 0,9% (2). Het is de meest voorkomende angststoornis in de eerstelijnszorg (3-8). GAS gaat bovendien gepaard met een hoge mate van comorbiditeit (81,9%), vooral met stemmingsstoornissen en andere angststoornissen (2). Meta-analyses bevestigen de werkzaamheid van cognitieve gedragstherapie (CGT) voor GAS, tot 12 maanden na de behandeling (9-11). Er zijn echter weinig studies die de effectiviteit op lange termijn onderzochten (12).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van deelnemers uit twee eerdere studies (13,14) (lopende van 2012 tot 2015 en van 2016 tot 2019) via e-mail of telefonisch tussen 2020 en 2021
- inclusiecriteria (van de twee eerdere studies (13,14)): volwassenen (≥ 18 jaar) die voldoen aan de diagnostische criteria voor gegeneraliseerde angststoornis op basis van het gestructureerd interview van de DSM-5 en die voldoende kennis van het Duits hebben
- exclusiecriteria (van de twee eerdere studies (13,14)): score ≥ 2 op het suïcide-item van de **Beck Depression Inventory** of aanwezigheid van actieve suïcidale plannen tijdens het diagnostisch screeningsgesprek; huidige medicamenteuze behandeling voor psychotische of bipolaire stoornis; lopende behandeling bij een psychotherapeut
- uiteindelijke inclusie: van de 137 gerandomiseerde personen (57 in studie 1 en 80 in studie 2), namen er 93 (of 68%; 33 van studie 1 en 60 van studie 2) deel aan de follow-up; deelnemers aan de follow-up waren voornamelijk vrouwen (79,6%) met een gemiddelde leeftijd van 38,9 jaar (SD 14,0); 71% leefde samen met een partner of familie, 66% had een hogere opleiding genoten; de gemiddelde subjectieve sociale status op een schaal van 3 tot 10 bedroeg 7.

Onderzoeksoopzet

Observationele opvolgstudie van twee gerandomiseerde gecontroleerde studies

- de eigenlijke interventie bestond uit: cognitieve gedragstherapie (CGT) voor gegeneraliseerde angststoornis (GAS) (volgens het *Mastery of your Anxiety and Worry* protocol (15) bestaande uit 14 sessies en 1 boostersessie na 6 maanden (RCT 1) of 16 sessies en 3 boostersessies gedurende 12 maanden (RCT 2) van 50 tot 60 minuten; de behandeling bestond uit typische CGT-elementen zoals: psycho-educatie, relaxatie, cognitieve herstructurering* en exposure** (in vivo en imaginair)
- deelnemers werden in beide studies gerandomiseerd toegewezen aan 3 groepen in studie 1 en 2 groepen in studie 2 waarin de hulpverleners verschillend opgeleid waren om de behandeling uit te voeren en waarin ze verschillende klemtonen legden (binnen eenzelfde protocol), zoals bijvoorbeeld focus op sterktes en kwaliteiten van de zorgvrager of focus op symptomen van GAS
- de observationele studie bestond uit: longitudinale follow-up van de deelnemers aan beide RCT's, zonder controlegroep (om ethische redenen onmogelijk gedurende 8 jaar); in RCT 1: follow-up na 6-8 jaar (gemiddeld ≈ 7 jaar) en in RCT 2: follow-up na 2-4 jaar (gemiddeld ≈ 3 jaar); via e-mail en telefoon (maximaal 2 pogingen) met vragenlijsten die vóór het klinische gesprek per post werden verstuurd (optioneel).

* cognitieve herstructurering = een therapeutisch proces waarbij maladaptieve of niet-helpende gedachten worden opgespoord, onderzocht en bijgestuurd; voorbeelden van specifieke technieken zijn het herkennen van cognitieve vertekeningen (zoals zwart-wit denken, catastroferen,...), het verzamelen van bewijsmateriaal voor en tegen de gedachte, en het formuleren van alternatieve, meer realistische en helpende gedachten.

** exposure = blootstelling aan datgene wat angst uitlokt, met als doel dat de angst geleidelijk vermindert (bijvoorbeeld blootstelling aan spinnen bij een spinnenfobie). Dit kan 'in vivo' als werkelijke blootstelling (bijvoorbeeld een echte spin in de sessie) of 'imaginair' als denkbeeldige blootstelling (bijvoorbeeld terugdenken aan een moment waarop men met een trigger geconfronteerd werd); de focus ligt hierbij op 'expectancy violation', namelijk het laten ervaren dat de gevreesde uitkomst niet gebeurt.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: symptomen van gegeneraliseerde angststoornis, gemeten aan de hand van de **Penn State Worry Questionnaire (PSWQ)**, **Beck Anxiety Inventory (BAI)**
- secundaire uitkomstmaten: algemene mentale gezondheidsuitkomsten, zoals depressieve symptomen (**Beck Depression Inventory-II**), algemene symptomen (**Symptom Check List; SCL-9**), vermogen om persoonlijke hulpbronnen/sterktes te gebruiken (**Resource realization Questionnaire**)
- voor de PSWQ, BAI en BDI-II werden herstelpercentages berekend op basis van een **reliable change index** en een afkapwaarde (grens tussen klinisch en gezond bereik) uit eerder onderzoek; aan de hand hiervan werden deelnemers ingedeeld in herstelcategorieën:
 - betrouwbaar herstel: de score verbeterde meer dan de reliable change index en viel onder de afkapwaarde (dus in het niet-klinische bereik of niet meer in het problematische gebied)
 - niet-betrouwbaar herstel: de score viel onder de afkapwaarde, maar de verbetering was kleiner dan de reliable change index
 - betrouwbare verbetering: de score verbeterde meer dan de reliable change index, maar bleef boven de afkapwaarden (dus wel nog in het klinische bereik)
- analyses aan de hand van **stuksgewijs lineair groei-model**: deel 1: nabehandeling → 6 maanden, deel 2: 6 maanden → lange termijn (2–8 jaar)
- de statistische analyse is gebaseerd op multilevelmodellen; deze 3 niveaus komen overeen met de hiërarchische structuur van de gegevens, namelijk: herhaalde metingen van de observaties voor elke patiënt in de tijd, de patiënt als analyse-eenheid en de therapeuten.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - piekeren (PSWQ): significante daling vanaf post-behandeling tot 6 maanden follow-up en behoud op lange termijn (2-8 jaar zonder significant verschil ten opzichte van 6 maanden); ten opzichte van baseline vertoonde 52,7% van de deelnemers op lange termijn een betrouwbaar herstel en 17,3% een betrouwbare verbetering
 - algemene angst (BAI): geen significante veranderingen vanaf post-behandeling tot 6 maanden of vanaf 6 maanden tot langere termijn; ten opzichte van baseline vertoonde 35,5% van de deelnemers op lange termijn een betrouwbaar herstel en 10,8% een betrouwbare verbetering
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - depressie (BDI-II): geen significant verschil post-behandeling en een significante stijging in depressieve klachten op lange termijn ($p=0,03$); ten opzichte van baseline vertoonde 43,0% van de deelnemers op lange termijn een betrouwbaar herstel en 7,5% een betrouwbare verbetering
 - algemene mentale gezondheid (SCL-9): geen significante veranderingen van post-behandeling tot 6 maanden of vanaf 6 maanden tot langere termijn
 - hulpbronnen (RES): significante verslechtering van post-behandeling tot 6 maanden ($p=0,02$) en behoud hiervan op lange termijn.

Tabel 1. Resultaten van de primaire en secundaire uitkomstmaten van post-behandeling tot 6 maanden follow-up en van 6 maanden follow-up tot follow-up op langere termijn.

	Post-behandeling tot 6 maanden follow-up; geschat gemiddeld verschil (95% BI)	6 maanden follow-up tot follow-up op langere termijn (2-8 jaar) ; geschat gemiddeld verschil (95% BI)
Piekeren	-0,41 (-0,75 tot -0,07)	NS
Algemene angst	NS	NS
Depressie	NS	0,06 (0,01 tot 0,11)
Algemene klachten	NS	NS
Hulpbronnen	-1,18 (-2,15 tot -0,20)	NS

Tabel 2. Herstelcategorieën bij follow-up op 6 maanden en op lange termijn (2-8 jaar).

	Piekeren		Algemene angst		Depressie	
	6 maand FU	2-8 jaar FU	6 maand FU	2-8 jaar FU	6 maand FU	2-8 jaar FU
Betrouwbaar herstel	48,2%	52,7%	32,1%	35,5%	42,0%	43,0%
Betrouwbare verbetering	32,1%	22,6%	17,3%	10,8%	13,6%	7,5%
Onbetrouwbaar herstel	3,7%	4,3%	25,9%	23,7%	35,8%	34,4%
Geen betrouwbare verandering	14,8%	19,4%	22,2%	28,0%	7,4%	12,9%
Betrouwbare verslechtering	1,2%	1,1%	2,5%	2,2%	1,2%	2,2%

Besluit van de auteurs

Deze studie biedt inzicht in de duurzaamheid van de behandeling 2-8 jaar na de behandeling. Het behandelingsucces bleef grotendeels behouden, met meer dan de helft tot driekwart van de patiënten als hersteld, wat de aanhoudende effectiviteit van CGT voor GAS ondersteunt.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door overheidsbeurzen van de Swiss National Science Foundation.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs rapporteren geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze observationele opvolgstudie van twee gerandomiseerde studies onderzoekt of de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie bij een gegeneraliseerde angststoornis op lange termijn blijft bestaan. Een belangrijke sterkte van de studie is dat men voor de effectmeting zowel gebruik maakt van continue symptoomverandering als van betrouwbaar herstel via de reliable change index en de afkapwaarde, wat een betere klinische inschatting mogelijk maakt. De auteurs combineren data uit twee studies om een grotere steekproefgrootte te bekomen en om over meer lange termijn resultaten te kunnen beschikken. Het gebruik van multilevelmodellen is geschikt voor dat soort gegevens.

Er zijn echter belangrijke methodologische tekortkomingen. De belangrijkste is dat er geen controlegroep zonder CGT is geïnccludeerd in de oorspronkelijke studies. Alle deelnemers krijgen dezelfde behandeling, maar werden gerandomiseerd toegewezen aan verschillende hulpverleners die op verschillende manieren opgeleid waren om de behandeling uit te voeren. Hierdoor is het niet mogelijk om een onderscheid te maken tussen het effect van de behandeling en het natuurlijk herstel. Eerdere studies hebben echter wel de effectiviteit van CGT bij GAS aangetoond (10-12). Ook kan men zich afvragen of het combineren van deze twee studies verantwoord was en in welke mate een meta-analyse met meer studies of een RCT van goede kwaliteit met langdurige follow-up niet betrouwbaarder waren geweest. Het gaat dus in se om twee gerandomiseerde implementatiestudies die verschillende toepassingswijzen van hetzelfde protocol vergeleken. De twee studies verschilden in behandelduur (14 versus 16 sessies), boostersessies (1 sessie na 6 maanden versus 3 verspreid over 12 maanden) en deelnemerskenmerken. Studie 2 had jongere, minder samenwonende en lager opgeleide deelnemers met lagere symptoomscores na de interventie. De verschillende vormen van implementatie introduceert ook heterogeniteit maar doet de studie mogelijk ook dichter aansluiten bij de klinische realiteit (zie beoordeling van de resultaten). De analyses corrigeerden deels voor de verschillen tussen studies door de oorspronkelijke studie als covariaat op te nemen. Daarnaast rapporteren de auteurs dat ze op lange termijn geen verschillen vonden tussen implementatiegroepen. Ten slotte is er heterogeniteit in de duur van de follow-up, die verschildt van 2 tot 8 jaar (n=60 follow-up na 2-4 jaar; n=33 na 5-8 jaar).

Beoordeling van de resultaten

Voor de meeste uitkomstmaten werden geen significante effecten gevonden. Het model is echter gebaseerd op verandering vanaf post-behandeling, in plaats van vanaf baseline, waardoor de verbetering tijdens de behandeling niet mee in rekening wordt gebracht. De originele studies toonden wel degelijk verbeteringen in GAS symptomen en mentale gezondheidssymptomen na de behandeling (13,14). De resultaten tonen weinig verandering vanaf post-behandeling tot follow-up op lange termijn, wat stabiliteit in de scores suggereert en dus ook behoud van eventuele winst tijdens de behandeling. Piekeren neemt nog verder af in de eerste 6 maanden na de behandeling, maar blijft daarna stabiel. Gebruik van hulpbronnen neemt echter af vlak na de behandeling en depressieve klachten nemen zelfs opnieuw toe op lange termijn. De follow-upmeting overlapt wel met de covid-19-pandemie, wat deze verslechtingen zou kunnen verklaren. Bovendien was er bij 52,7% herstel en bij 22,6% verbetering met betrekking tot piekeren (een van de voornaamste klachten bij gegeneraliseerde angst). Ook algemene angst en depressie vertoonden een belangrijke mate van herstel (35,5% en 43,0% respectievelijk) en verbetering (10,8% en 7,5%). Dat wijst erop dat de resultaten klinisch relevant zijn. Verbetering impliceert echter dat de personen nog steeds voldoen aan de GAS-criteria, en dus nog niet hersteld zijn. Er blijkt dus zeker nog ruimte voor verbetering te zijn. De auteurs rapporteren niet over aanvullende psychologische of psychiatrische behandelingen

of eventueel medicatiegebruik. Hierdoor wordt het effect mogelijk overschat. Om de representativiteit van de follow-upsteekproef (n=93 van de origineel 137 gerandomiseerde personen) te beoordelen, vergeleken de auteurs deelnemers die wel of niet deelnamen aan de follow-up op vlak van demografische variabelen bij aanvang, manier van implementatie, comorbiditeit, en symptomen van GAS en algemeen mentaal welzijn bij aanvang, post-meting en na 6 maanden follow-up. Er werden geen significante verschillen gevonden, wat suggereert dat de follow-upsteekproef relatief representatief is voor de originele steekproeven en dat selectieve uitval waarschijnlijk geen grote rol speelde in de resultaten. De exclusiecriteria van de originele studies (suïcidaliteit, psychotische of bipolaire stoornis) beperken de extrapolatie naar populaties met deze problematieken. Voorts bestaat de steekproef uit personen met een eerder hoge gemiddelde sociaaleconomische status, een hoog percentage vrouwen (79,6%), en frequente comorbiditeit, wat de generaliseerbaarheid naar de bredere populatie met een gegeneraliseerde angststoornis beperkt.

Het '*Mastery of Anxiety and Worry*' (MAW)-protocol voor CGT bestaat uit een uitgeschreven gids voor hulpverleners en een werkboek voor zorgvragers. De uitgewerkte materialen van dit protocol faciliteren de implementatie in de praktijk. Een drempel voor implementatie is echter de tijdsinvestering om therapeuten voor te bereiden. In studie 1 vergde de voorbereiding gemiddeld 29 minuten voor elk van de eerste vijf sessies (totaal 145 minuten extra), gevolgd door 10 minuten voorbereiding voor de volgende sessies. Hoewel voorbereiding voor therapie essentieel is, lijkt dit toch een aanzienlijke tijdsinvestering te zijn die voor reeds overbevraagde hulpverleners een belangrijke drempel kan vormen. De originele studies focusten op het vergelijken van verschillende manieren om het protocol te implementeren. Deze studies vonden een snellere symptoomreductie bij focus op verandering (*prolonged focus on change*) in vergelijking zonder specifieke focus (*state-of-the-art*), en bij implementatiestrategieën met focus op kwaliteiten en vaardigheden (*supported resource priming*) in vergelijking met focus op kwetsbaarheden en symptomen (*adherence priming*). Alle groepen vertoonden symptoomreductie, maar het valt op dat de state-of-the-art conditie tijdens de follow-up verdere verbetering liet zien. Daardoor worden de langetermijnresultaten vergelijkbaar met de conditie waarin gefocust werd op verandering. Dit suggereert dat verschillende vormen van implementatie leiden tot verschillende veranderingspatronen (sneller versus geleidelijker), maar dat de eindresultaten uiteindelijk convergeren. Ook in deze studie vinden de auteurs geen significante verschillen in resultaten tussen de verschillende vormen van implementatie. In de praktijk zullen hulpverleners protocollen vaak verschillend inzetten, met verschillende focussen afhankelijk van individuele voorkeur, scholing en voorkeur van de zorgvrager. Hoewel dit tot verschillen in het tempo en patroon van verandering kan leiden, suggereren de resultaten van deze studie dus dat verschillende implementaties tot vergelijkbare einduitkomsten kunnen leiden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de Nederlandse GGZ-standaarden wordt aanbevolen om de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis (GAS) te starten met psycho-educatie, het doorbreken van vermijdingsgedrag en het actief opvolgen van de zorgvrager (16). Voor angststoornissen, en specifiek voor de gegeneraliseerde angststoornis (GAS), wordt cognitieve gedragstherapie (CGT) als eerstekeusbehandeling aangeraden. De richtlijnen benadrukken bovendien het belang van gezamenlijke besluitvorming over het behandeltraject. De bevindingen van deze studie, die wijzen op vergelijkbare resultaten van verschillende accenten binnen eenzelfde behandelaanpak, sluiten hierbij goed aan. Ook de richtlijnen van de Federatie Medisch Specialisten en de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie adviseren CGT als eerstekeusbehandeling bij GAS (17). In de richtlijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) wordt huisartsen aangeraden om psycho-educatie aan te bieden, de aard en de ernst van angstklachten in kaart te brengen en indien nodig door te verwijzen naar de geestelijke gezondheidszorg voor CGT (18). Het Farmacotherapeutisch Kompas bevestigt dit advies door CGT als eerstelijnsbehandeling te vermelden (19). Eveneens beveelt het Formularium Ouderenzorg van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) aan om bij gegeneraliseerde angststoornissen in eerste instantie een niet-medicamenteuze behandeling, met name cognitieve gedragstherapie, te voorzien (20).

Besluit van Minerva

Deze observationele opvolgstudie van twee gerandomiseerde gecontroleerde implementatiestudies suggereert dat cognitieve gedragstherapie voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis effectief is op lange termijn (2-8 jaar) met een herstelpercentage van 53%. Verschillende implementatiestrategieën leidden tot vergelijkbare uitkomsten na follow-up. Ze ondersteunt met andere woorden de klinische flexibiliteit in behandelaccenten. De studie heeft belangrijke methodologische beperkingen, waaronder de afwezigheid van een controlegroep zonder behandeling in en een belangrijke heterogeniteit tussen de originele studie studies, alsook een beperkte generaliseerbaarheid van de resultaten.

Referenties zie website