

<http://hdl.handle.net/1765/118759>



Samenvatting

In dit proefschrift worden verschillende studies beschreven naar angst en depressie bij jongeren met inflammatoire darmziekten (*inflammatory bowel disease*; IBD), inclusief studies naar de effectiviteit van een ziekte-specifieke cognitieve gedragstherapie (CGT).

In **Hoofdstuk 1** wordt een algemene inleiding gegeven met de achtergrond van de studies. IBD heeft twee hoofdtypen, namelijk de Ziekte van Crohn (ZvK) en colitis ulcerosa (CU). Ongeveer 25% van de patiënten krijgt de diagnose voordat ze 18 jaar zijn en voor patiënten onder de 25 jaar is dit ongeveer 35%. De laatste jaren wordt steeds meer aandacht geschonken aan de psychologische aspecten van IBD. Jongeren met IBD hebben een lagere gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (*health-related quality of life*; HRQOL) dan gezonde jongeren. De meest onderzochte psychologische problemen bij jongeren met IBD zijn angst en depressie. Over het algemeen hebben jongeren met IBD een groter risico op het hebben van angst en/of depressie. Het veelvuldig samen voorkomen van angst/depressie met IBD kan mogelijk worden verklaard door de zogenoemde brein-darm as (of de *brain-gut axis*), waarmee het brein en de darmen met elkaar communiceren. Ontstekingen (oftewel inflammatie) in de darmen kunnen het brein beïnvloeden en zo leiden tot angst en depressie. Anderzijds kunnen angst en depressie een toename van inflammatie veroorzaken. Op deze manier ontstaat een vicieuze cirkel, waarin inflammatie en angst/depressie elkaar negatief beïnvloeden, in toenemende mate. Angst en depressie kunnen ernstige gevolgen hebben voor jongeren met IBD. Deze psychologische problemen kunnen het ziektebeloop negatief beïnvloeden, medicatietrouw verminderen en een lagere HRQOL veroorzaken. De *brain-gut axis* impliceert dat het behandelen van angst en depressie er mogelijk ook voor kan zorgen dat het ziektebeloop kan verbeteren. Er zijn aanwijzingen dat een ziekte-specifieke CGT depressieve symptomen kan verminderen, en HRQOL en de aanwezigheid op school kan verbeteren. De eerdere studies hadden echter als nadeel dat er apart naar angst of depressie werd gekeken of dat patiënten niet werden geselecteerd op eventueel aanwezige angst- en depressieve symptomen. Daarom was deze studie ontworpen om onderzoek te doen naar angst en depressie bij jongeren met IBD en om de effectiviteit te onderzoeken van een ziekte-specifieke CGT op én angst- én depressieve symptomen.

In **Hoofdstuk 2** beschrijven we de resultaten van een systematische review en meta-analyse naar hoe vaak angst en depressie bij kinderen en adolescenten met IBD voorkomen, oftewel wat de prevalentie hiervan is. Hierbij zijn systematisch alle beschikbare studies verzameld (op een dergelijke manier dat een ander dezelfde studies zou vinden) om een algemene conclusie daarover te trekken. Eerder onderzoek vond sterk uiteenlopende prevalenties van 0% tot 50%, hoewel er toch veel onderzoeken hoge prevalenties vonden. Uit onze zoektocht kwamen 28 studies (N = 8107, gemiddelde leeftijd van de patiënten: 14.3 jaar). De gepoolde (ofwel samengevatte)

prevalenties waren 16.4% (met een 95% Betrouwbaarheidsinterval [BI] van 6.8%-27.3%) voor angstsymptomen en 4.2% (met een 95%BI van 3.6%-4.8%) voor angststoornissen. De gepoolde (oftewel samengevatte) prevalenties waren 15.0% (met een 95%BI van 6.4%-24.8%) voor depressieve symptomen en 3.4% (met een 95%BI van 0%-9.3%) voor depressieve stoornissen. Met meta-regressie analyses kan je bekijken of bepaalde factoren nog invloed hebben op de samengevatte prevalenties. Hieruit bleek dat het ziekte-type of geslacht geen invloed had, maar dat onderzoeken met relatief meer patiënten met actieve ziekte hogere prevalenties vonden van depressieve symptomen. Echter, deze resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. De studies verschilden namelijk zeer sterk in welke instrumenten ze gebruikten en welke cutoff waarden ze hanteerden voor het bepalen van angst- of depressieve symptomen. Ook waren er maar weinig studies die onderzochten hoeveel angst- en depressieve stoornissen er voorkomen bij kinderen en adolescenten met IBD. We maken ons daarom ook sterk dat in vervolgonderzoek dezelfde vragenlijsten met vergelijkbare cutoff waarden gebruikt worden in verschillende landen en culturen. Op die manier kunnen we beter inzicht krijgen in hoe vaak angst en depressie voorkomen bij kinderen en adolescenten met IBD en welke factoren daarmee samenhangen.

Hoofdstuk 3 is een beschrijving van de onderzoeksopzet van de RCT om de effectiviteit te onderzoeken van een ziekte-specifieke CGT voor jongeren met IBD en subklinische angst- en/of depressieklachten. Jongeren met IBD kunnen angst- en depressieve klachten ervaren. De relatie tussen IBD en angst en depressie kan mogelijk verklaard worden door de *brein-darm as*. Deze as houdt in dat het brein en de darmen met elkaar communiceren. Dit betekent dat het behandelen van angst en depressie de ontstekingen in de darmen kan verminderen en daarmee het ziektebeloop kan verbeteren. Jongeren met IBD worden gescreend met vragenlijsten voor symptomen van angst en depressie. Bij degenen met verhoogde angst en depressie werd een psychiatrisch interview afgenomen. Patiënten met verhoogde angst en/of depressie, maar niet met klinische angst en/of depressie, werden willekeurig verdeeld over twee groepen. De ene groep krijgt de standaard medische zorg van de (kinder-)MDL-arts, de andere groep krijgt de standaard medische zorg plus een ziekte-specifieke CGT. De belangrijkste uitkomsten zijn 1) het verminderen van angst en depressieve symptomen en 2) het in remissie blijven van de IBD gedurende 12 maanden. Andere uitkomsten zijn HRQOL en psychosociaal functioneren. Daarnaast onderzoeken we ook ontstekingsstoffen (cytokinen) en RNA expressie profielen in het bloed.

In **Hoofdstuk 4** onderzochten we risicofactoren voor het hebben van angst en/of depressie bij jongeren met IBD. Aangezien deze patiënten een verhoogd risico hebben op angst en/of depressie, wilden we met deze studie 1) onderzoeken hoe vaak angst en depressie voorkomen bij jongeren met IBD en 2) er achter komen welke demografische en ziektefactoren een risico geven op angst en depressie. Jongeren met IBD (N

= 374, 10-25 jaar oud) werden met vragenlijsten gescreend op angst en depressie. Bij patiënten met verhoogde scores werd een psychiatrisch interview afgenomen. Demografische en ziektefactoren werden gehaald uit de medische dossiers van de patiënten. Driekwart van de patiënten had IBD in remissie (dus weinig tot geen ontstekingen in de darmen). Milde angst en/of depressie werd gevonden in 35.2% van de patiënten, ernstige angst en/of depressie werd gevonden bij 12.4%. Meer specifiek vonden we bij 28.3% verhoogde angstklachten, bij 2.9% verhoogde depressieve klachten en bij 15.8% beiden. Deze aantallen verschilden niet tussen adolescenten (10-17 jaar oud) en jongvolwassenen (18-25 jaar oud). Met multipole logistische regressieanalyses vonden we dat het hebben van een actieve IBD en vrouw zijn significant gerelateerd waren aan depressieve symptomen. Vrouw zijn en korter geleden de diagnose IBD hebben gekregen waren significant gerelateerd aan angst en/of depressieve symptomen. Het is daarom belangrijk om jongeren met IBD te screenen op psychologische problemen, zoals angst en depressie. Vrouwelijke patiënten en degenen met een actieve IBD zijn het meest kwetsbaar.

In **Hoofdstuk 5** deden we onderzoek naar de onderlinge verbanden van demografische, ziekte- en psychologische factoren met HRQOL. Eerder onderzoek keek meestal naar individuele verbanden en combineerde dan één of twee factoren met HRQOL. Het is echter sterker om alle factoren in één keer te onderzoeken, zodat je rekening houdt met de onderlinge samenhang tussen deze factoren. We verzamelden data over de ziekteactiviteit, ziektepercepties, coping stijlen, angst, depressie en HRQOL in 262 jongeren met IBD (10-20 jaar oud, waarvan 46.6% mannelijk). Multipole lineaire regressieanalyses werden toegepast in twee aparte groepen voor elk ziekte-type (één groep voor ZvK en één groep voor CU en IBD-ongeclassificeerd; IBD-U). Ziektepercepties en depressie waren significant gerelateerd met HRQOL, terwijl dit niet het geval was voor coping stijlen. Angst was alleen bij jongeren met CU/IBD-U gerelateerd aan HRQOL. In beide ziekte-type groepen waren meer negatieve ziektepercepties en meer depressie gerelateerd aan een lagere HRQOL. Het is daarom belangrijk om deze psychologische factoren aandacht te geven in de medische zorg voor jongeren met IBD en om deze factoren aan te pakken in psychologische behandelingen voor deze patiënten. Daarmee lijkt hun HRQOL verbeterd te kunnen worden.

Hoofdstuk 6 was een beschrijving van de resultaten van de directe meting van de RCT. De groep die 3 maanden lang een ziekte-specifieke CGT kreeg verschilde niet van de controle groep die alleen de standaard medische zorg kreeg. In beide groepen zat een vergelijkbaar aantal patiënten dat stabiel bleef wat angst en depressie betreft. Daarnaast zat er in beide groepen een vergelijkbaar aantal patiënten van wie de angst- en depressieklachten afnamen. Exploratieve lineaire *mixed models* lieten zien dat de patiënten over het algemeen allemaal vooruitgingen op het gebied van angst, depressie, maar ook in hun HRQOL. Leeftijd, geslacht en ziekte-type hadden hier geen

invloed op. Deze resultaten kunnen mogelijk verklaard worden door de bewustwording die bij patiënten in beide groepen gecreëerd werd doordat ze deelnamen aan het onderzoek. Een andere factor die een rol speelde is dat de patiënten weinig ziekte last ervaarden, wat betreft hun IBD en wat betreft hun angst- en depressieklachten.

In **Hoofdstuk 7** gaven we de resultaten van de RCT na 6 en 12 maanden na de eerste meting. We onderzochten hierbij verschillende psychologische uitkomsten. We keken niet alleen naar het effect van de ziekte-specifieke CGT op angst, depressie en HRQOL (zoals in Hoofdstuk 6), maar ook op sociaal functioneren, coping stijlen, ziektepercepties, en slaapproblemen. De resultaten waren vergelijkbaar met die uit Hoofdstuk 6. In beide groepen zat een vergelijkbaar aantal patiënten dat stabiel bleef of vooruitging in hun angst- en depressieklachten. Wederom wezen exploratieve lineaire *mixed models* erop dat patiënten in beiden groepen vooruitgingen in hun psychologische uitkomsten, 6 en 12 maanden na de eerste meting.

Tot slot gaven we in **Hoofdstuk 8** een algemene discussie, waarin we alle belangrijkste uitkomsten bespraken en conclusies en aanbevelingen gaven voor vervolgonderzoek en voor de klinische praktijk. Ondanks dat verschillende eerdere onderzoeken hoge prevalenties vonden van angst en depressie bij jongeren met IBD, kwamen de volgende prevalenties uit onze meta-analyse: 16.4% voor angstsymptomen, 4.2% voor angststoornissen, 15.0% voor depressieve symptomen en 3.4% voor depressieve stoornissen. Deze prevalenties zijn lager dan de prevalenties die gevonden zijn volwassenaan met IBD. In onze eigen grote groep met jongeren met IBD vonden we dat 35.2% milde angst- of depressieklachten had en dat dit 12.4% was voor ernstige angst- en depressieklachten. We vonden ook dat een actieve IBD, vrouw zijn en korter geleden de diagnose IBD hebben gehad risicofactoren zijn voor het hebben van angst en/of depressie. Daarnaast vonden we in onze groep dat meer negatieve ziektepercepties en meer depressie samenhangen met een lagere HRQOL, bovenop de invloed van demografische en ziekte factoren, zoals leeftijd, geslacht, sociaal economische status, ziekte type en ziekteactiviteit. De RCT leerde ons dat alle patiënten verbeterden in hun angst- en depressiesymptomen, hun HRQOL, maar ook op het gebied van hun sociaal functioneren, coping stijlen en ziektepercepties gedurende 12 maanden follow-up.

Dit onderzoek had verschillende sterke punten. In onze grote groep patiënten (374 deelnemers die één meting meededen) waren verschillende typen patiënten vertegenwoordigd. Enerzijds, omdat universitaire en perifere ziekenhuizen meededen. Anderzijds bevonden de ziekenhuizen zich in meer stedelijke gebieden en meer landelijke gebieden. Alle patiënten werden systematisch onderzocht met vragenlijsten, maar ook met een psychiatrisch interview. Voor onze RCT geldt dat sterke punten waren dat er zeer weinig patiënten stopten met de behandeling, dat we grondig hebben onderzocht of de behandeling daadwerkelijk is uitgevoerd zoals van te voren bedacht

was (behandelintegriteit genaamd) en dat ons doel was om èn angst èn depressie aan te pakken, aangezien deze veelvuldig samen voor komen.

Toekomstig onderzoek is nodig om nog beter uit te vinden hoe angst en depressie samenhangen met ontstekingen in de darmen. Hiervoor is het belangrijk dat de angst en depressie, maar ook de ziekteactiviteit veel regelmatigere gemeten worden dan in de meeste onderzoeken wordt gedaan, bijvoorbeeld wekelijks of maandelijks in plaats van om de drie of meer maanden. Om dit onderzoek te kunnen doen moeten korte screeningsinstrumenten voor angst en depressie gevalideerd worden in jongeren met IBD. Verder zouden studies naar psychologische behandeling van jongeren met IBD moeten uitvinden welke patiënten het meest geholpen zijn met psychologische behandeling en hoe deze het beste gegeven kan worden. Dit kan bijvoorbeeld slechts een aantal sessies zijn of door sessies online of telefonisch te doen. Daarnaast is het goed als onderzoeken naar de effecten van psychologische behandelingen tussenmetingen doen om zo inzicht te krijgen in hoe de wederkerige relatie tussen angst/depressie en ontstekingen in de darmen eruit ziet als je behandeling geeft. Ook kunnen zo factoren worden ontdekt die het succes van een behandeling kunnen voorspellen (zogenoemde moderatoren).

Voor de klinisch praktijk is het belangrijk dat jongeren met IBD systematisch gescreend worden op angst en depressie. Degenen met ernstige angst en/of depressie kunnen dan psychologische behandeling, zoals CGT, krijgen. Patiënten met milde angst en/of depressieklachten hebben er mogelijk voldoende aan dat deze klachten in de gaten worden gehouden, zodat de klachten niet erger worden en een grote invloed hebben op de darmontsteking.