

Behandeling van de depressieve stoornis en comorbide persoonlijkheidspathologie: gecombineerde therapie versus farmacotherapie¹

S. KOOL, R. SCHOEVERS, I.J. DUIJSENS, J. PEEN, G. VAN AALST, F. DE JONGHE, J. DEKKER

ACHTERGROND Comorbiditeit van de depressieve stoornis en persoonlijkheidsstoornissen komt vaak voor. In de literatuur worden percentages van circa 50 tot bijna 80% beschreven. Ook binnen het Mentrum-depressieonderzoek waar dit artikel op gebaseerd is, wordt een hoog percentage (66%) gevonden. Er is geen eenduidige behandelmethode aanbevolen in de literatuur en er bestaan verschillende meningen over de vraag of persoonlijkheidspathologie een ongunstige invloed heeft op de effectiviteit van de behandeling van depressie.

DOEL Een vergelijking van de resultaten van behandeling met gecombineerde therapie en met farmacotherapie bij patiënten met depressie met en zonder persoonlijkheidsstoornis.

METHODE Dit onderzoek betreft een 6 maanden durend gerandomiseerd klinisch onderzoek van farmacotherapie (n = 84) en combinatietherapie (n = 83) bij ambulante patiënten met depressieve stoornis en een beginscore van ten minste 14 punten op de 17-item-Hamilton Rating Scale for Depression. De farmacotherapie voorziet in 3 achtereenvolgende stappen in geval van intolerantie/onwerkzaamheid: fluoxetine, amitriptyline en moclobemide. De combinatietherapie omvat daarnaast 16 zittingen kortdurende psychodynamische steungevende psychotherapie. Eventuele persoonlijkheidspathologie wordt vastgesteld met behulp van de Vragenlijst Kenmerken Persoonlijkheid. Analyses van (co)variantie en van chi-kwadraattoetsen zijn toegepast om de verschillen tussen de beide behandelcondities in de groep met en de groep zonder persoonlijkheidspathologie te onderzoeken.

RESULTATEN Gecombineerde therapie is werkzamer dan farmacotherapie bij depressieve patiënten met persoonlijkheidsstoornissen. Bij patiënten zonder persoonlijkheidspathologie heeft gecombineerde therapie geen significante meerwaarde boven farmacotherapie alleen.

CONCLUSIE De combinatie van psychotherapie met farmacotherapie is een werkzame behandelmethode voor depressieve patiënten met comorbide as-II-stoornissen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)6, 361-372]

TREFWOORDEN behandelresultaat, comorbiditeit, depressieve stoornis, gecombineerde therapie, persoonlijkheidsstoornis

Patiënten die lijden aan een depressieve stoornis blijken daarnaast vaak persoonlijkheidspathologie te vertonen. Uit de literatuur komt naar voren dat deze vorm van comorbiditeit vaak voorkomt. In het onderzoek van het National Institute of Mental Health (NIMH) wordt een frequentie van 48% (Pilkonis & Frank 1988) tot 74% gevonden (Shea e.a. 1990). Alnaes en Torgersen (1991) beschreven dat bijna 80% van de patiënten met een vorm van depressie ook leed aan een persoonlijkheidsstoornis (PS). Ook binnen het depressieonderzoek van Mentrum GGZ te Amsterdam werden vergelijkbaar hoge frequenties bij deze subgroep patiënten gevonden. Wereldwijd blijkt ongeveer 66% van de poliklinische patiënten door de jaren heen aan beide stoornissen te lijden (Torgersen 2005); bij het Mentrum-onderzoek werd eenzelfde percentage gevonden. Om een beter beeld te krijgen van de kenmerken van deze grote subgroep patiënten met maar liefst 2 psychiatrische aandoeningen tegelijkertijd, is deze groep vanaf de start van het onderzoek apart onder de loep genomen.

Het doel van het onderzoek is om de kenmerken van de subgroep te onderzoeken en tevens om na te gaan wat de klinische implicaties zijn van het lijden aan deze vorm van comorbiditeit. De hypothese was dat deze patiënten ernstiger lijden zouden vertonen voor wat betreft de ernst van de depressie en het sociaal functioneren, en dat ze minder snel en minder vaak zouden herstellen dan patiënten met enkel een depressieve stoornis. Dit was gebaseerd op de bevindingen uit de literatuur (Perry 1993; Shea e.a. 1987; Tyrer & Johnson 1996).

De vraagstelling van dit onderzoek betreft de vergelijking van de groep met comorbiditeit met de groep met een enkelvoudige depressie, zowel wat betreft de kenmerken van de depressie als de resultaten van verschillende behandelmodaliteiten. Ook de aard van de persoonlijkheidspathologie was onderwerp van het onderzoek.

De resultaten die beschreven worden in dit artikel zijn gebaseerd op het eerste deelonderzoek van het Mentrum-depressieonderzoek. Uit de primaire analyses bleek dat gecombineerde therapie te verkiezen is boven farmacotherapie bij de be-

handeling van ambulante patiënten met een depressieve stoornis (De Jonghe e.a. 2002; De Jonghe e.a. 2001). In de secundaire analyses werden de resultaten van beide behandelingen vergeleken bij de groep depressieve patiënten met en de groep zonder comorbide PS.

METHODE

Hieronder volgt een korte samenvatting van de onderzoeksopzet. Voor nadere details wordt verwezen naar de publicaties van De Jonghe (2005) en De Jonghe e.a. (2002; 2001).

Patiënten De onderzoeksgroep werd geworven onder nieuw ingeschreven patiënten van de polikliniek Centrum/Oud-West van het Psychiatrisch Ziekenhuis Amsterdam (thans Mentrum) in de periode van mei 1993 tot september 1995 in de binnenstad van Amsterdam. Alle patiënten ondergingen een standaard intakeprocedure (inclusief somatisch onderzoek en routinelaboratoriumonderzoek inclusief schildklierfunctie) door een psychiater of een arts in opleiding tot psychiater. Daarbij werd aan de hand van een checklist (De Jonghe 1994) nagegaan of er sprake was van een depressieve stoornis volgens de DSM-III-R-criteria (American Psychiatric Association 1987). De inclusiecriteria waren: leeftijd tussen 18 en 60 jaar; DSM-III-R-diagnose depressieve episode, al dan niet met dysthymie, vastgesteld door de psychiater (in opleiding); een baselinescore van ten minste 14 punten op de Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD; 17 itemversie); schriftelijke *informed consent*. Patiënten met een aanpassingsstoornis met depressieve kenmerken, een bipolaire stoornis of een depressie Niet Anderszins Omschreven werden uitgesloten.

De voornaamste exclusiecriteria waren: de patiënt was 'te ziek' of 'te suïcidaal' om mee te doen aan een onderzoek; afhankelijkheid van middelen en psycho-organische, psychotische of dissociatieve stoornissen; de patiënt leek niet betrouwbaar genoeg om aan onderzoek mee te doen, bijvoor-

beeld als er een groot risico was dat hij zou gaan 'shoppen' bij andere therapieën.

Bij 525 van de 1759 nieuw ingeschreven patiënten werd een depressie gediagnosticeerd (30%); 61% was vrouw; 6% viel uit op grond van leeftijd; 16% had een HRSD-score van minder dan 14; 6% weigerde om mee te doen; en 40% werd geëxcludeerd op grond van eerdergenoemde criteria. In totaal konden 167 patiënten geïnccludeerd worden.

Meetinstrumenten De Vragenlijst voor Kenmerken van de Persoonlijkheid (VKP) (Duijsens e.a. 1996b), een vragenlijst naar persoonlijkheidstrekken, werd gebruikt om de persoonlijkheidspathologie vast te stellen waar de patiënten aan leden. De VKP is een zelfrapportageversie van de *International Personality Disorder Examination* (IPDE) (Loranger e.a. 1994), een semigestructureerd interviewschema dat is gebaseerd op de DSM-III-R en de ICD-10. De VKP bestaat uit 174 vragen die gerangschikt zijn binnen dezelfde 7 onderwerpen als die in de IPDE. De meeste IPDE-vragen corresponderen met een item van de VKP. De VKP wordt evenals de IPDE gescoord op een 3 puntsschaal: juist (2), weet niet (1) en onjuist (0). De patiënten vullen de VKP in op de computer en de antwoorden moeten gaan over de afgelopen 5 jaar van hun leven. De psychometrische eigenschappen van de VKP (temporele stabiliteit, overeenstemming tussen zelfrapportage en interview) worden als redelijk tot voldoende beschreven (Duijsens e.a. 1996a).

De werkzaamheid van de behandeling werd gemeten op basis van de gegevens die verstrekt werden door drie verschillende bronnen: onafhankelijke onderzoekers, de behandelende psychiaters en de patiënten. De onafhankelijke onderzoekers – drie onderzoeksassistenten die niet op de hoogte waren van de behandelingsvorm – verzamelden hun data door middel van de HRSD (De Jonghe 1994) in een semigestructureerd interview dat op videotape werd vastgelegd. Voordat deze onderzoekers participeerden in het onderzoek, werd de betrouwbaarheid van hun metingen vastgesteld

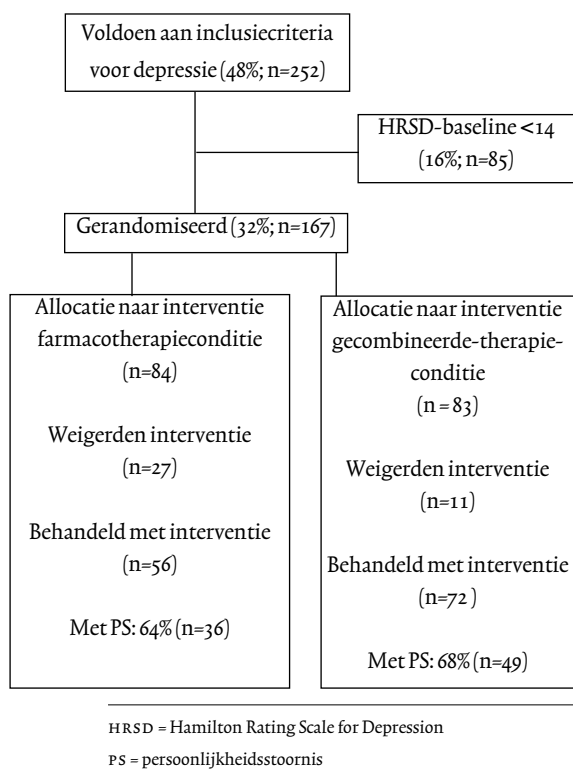
door middel van geregelde besprekingen waarbij de op band opgenomen interviews werden doorgenomen. Tijdens het onderzoek zelf bespraken de onderzoekers maandelijks hun interviews om op één lijn te blijven. De psychiaters namen de *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I) en de *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S) af (Guy 1976). De patiënten vulden twee zelfrapportageschalen in: de depressiesubscala van de *Symptom Checklist-90* (SCL-90) (Arrindell & Ettema 1986) en de *Quality of Life Depression Scale* (QLDS) (Tuynman-Qua & De Jonghe 1992). Succes van de behandeling werd gedefinieerd als een HRSD-eindscore van 7 of minder.

Procedure De werkzaamheid van de twee behandelmethoden werd onderzocht binnen een gerandomiseerde parallelgroepopzet. Gedurende twee weken voorafgaand aan de start van het onderzoek, werd de diagnose van iedere patiënt vastgesteld door middel van een semigestructureerd interview (Huysen e.a. 1996). In dezelfde periode werden de in- en exclusiecriteria geëvalueerd en werden de baselinemetingen verricht. Als dit nodig was, werd deze tijd ook benut als *wash-out*periode (zonder placebo).

In het oorspronkelijke onderzoek werden 167 patiënten geïnccludeerd (farmacotherapie: n = 84; gecombineerde therapie: n = 83) door middel van blokrandomisering. Gevormd werden 4 blokken, gedefinieerd naar sekse en leeftijd. Van de gerandomiseerde patiënten weigerden 38 de voorgestelde behandeling (27 in de farmacotherapiegroep en 11 in de gecombineerde-therapiegroep). Wat betreft de demografische variabelen, de psychiatrische voorgeschiedenis en de ernst van de symptomen, waren er slechts minimale verschillen tussen de 2 groepen die feitelijk begonnen met de behandeling (farmacotherapie: n = 57; gecombineerde therapie: n = 72) (De Jonghe e.a. 2001). Zie figuur 1.

Farmacotherapie Alle patiënten in de farmacotherapiegroep werden behandeld door een psychiater of door een ervaren, gesuperviseerde arts in opleiding tot psychiater, waarbij een far-

FIGUUR 1 Consortdiagram



macotherapieprotocol gevolgd werd (De Jonghe e.a. 2001). De intentie was om de medicatie gedurende 6 maanden te continueren. Het protocol bestond uit 3 achtereenvolgende stappen in geval van onverdraagzaamheid of onwerkzaamheid. Ten eerste de selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) fluoxetine, in een vaste dosering. Ten tweede een tricyclisch antidepressivum (TCA), amitriptyline, in flexibele doseringen. Ten slotte een reversibele monoamineoxidaseremmer (MAO-remmer), moclobemide, in flexibele doseringen. Eerst kregen de patiënten fluoxetine voorgeschreven in een vaste dosering, namelijk 20 mg per dag. In geval van onverdraagzaamheid of onwerkzaamheid werd een switch gemaakt naar amitriptyline. Gestart werd met een dosering van 100 mg per dag, deze werd vervolgens verhoogd naar 150 mg per dag, en, afhankelijk van de spiegel, indien noodzakelijk verder opgehoogd. Bij aanhoudende onverdraagzaamheid dan wel onwerkzaamheid, werd een switch gemaakt naar

moclobemide. De behandeling met moclobemide werd gestart met 300 mg per dag, verhoging kon plaatsvinden naar 600 mg per dag. Als er onvoldoende herstel was na behandeling met deze 3 antidepressiva, dan werd de patiënt therapieresistent genoemd en werd deze vervolgens buiten het onderzoek om behandeld volgens de methode die de psychiater klinisch geïndiceerd achtte.

Combinatietherapie Patiënten in de gecombineerde-therapiegroep werden niet alleen farmacotherapeutisch behandeld zoals hiervoor beschreven, maar ook door een psychotherapeut, die niet degene was die de medicatie voorschreef. Zes ervaren psychotherapeuten met minimaal vijf jaar ervaring in het verrichten van psychoanalytische steungevende psychotherapie verleenden hun medewerking aan het onderzoek; een psychotherapieprotocol was ontwikkeld (De Jonghe 2005) en er vonden aanvankelijk wekelijkse, later tweewekelijkse intervisiebijeenkomsten plaats waarbij de psychotherapiezittingen besproken werden aan de hand van audiotapes. De psychotherapie ving aan binnen twee weken na de start van de farmacotherapie.

De psychotherapie die werd (en wordt) toegepast is een kortdurende vorm van psychoanalytische steungevende psychotherapie (KPSP) (De Jonghe 2005). In tegenstelling tot sommige psychoanalytische benaderingen die 'kortdurend' of 'timelimited' zijn waarbij het bespreken van de overdracht centraal staat en die zich begeven op het explorerende gedeelte van het steungevend-exploratieve continuüm, begeeft KPSP zich meer op het steungevende gedeelte. De aanpak omvat 16 zittingen van elk 45 minuten, de eerste 8 wekelijks, de laatste 8 tweewekelijks. Aan het begin van de behandeling worden hier duidelijke afspraken over gemaakt en het tijdschema is onderdeel van een bindend contract met de patiënt waar de therapeut zich zoveel mogelijk aan houdt, samen met de patiënt. KPSP focust vooral op de affectieve, gedragsmatige en cognitieve aspecten van de actuele relaties van de patiënt met zichzelf en met zijn omgeving, waarbij het psychoanalytische referen-

tiekader in wezen een theorie is die handelt over menselijke relaties.

Statistische methode De data werden onderworpen aan een analyse van covariantie (ANCOVA) om de invloed van de 2 behandelmethoden te onderzoeken, evenals de aan- of afwezigheid van persoonlijkheidspathologie. De uitkomstmaten waren de HRSD, CGI-I en CGI-S, SCL-90 en QLDS, die werden gebruikt om baselinemetingen vast te stellen en de mate van vooruitgang na 8, 16 en 24 weken. Bij de analyses van de verandering bij elke patiënt werd de baselinescore vergeleken met de score op het volgende meetpunt, eerst na 8, dan na 16, ten slotte na 24 weken. Tussen de groepen met en zonder persoonlijkheidsstoornissen kwamen alleen significante verschillen naar voren op het punt van vergelijking van de baselinemetingen met de metingen na 24 weken.

In de analyses werden 2 factoren onderzocht, namelijk 'conditie' of behandeling (farmacotherapie of gecombineerde therapie), en 'persoonlijkheidsstoornis' (aan- of afwezigheid van PS). Variaties in de gemiddelde scores na 24 weken werden geanalyseerd op de HRSD, CGI-S, SCL-90 en QLDS door middel van ANCOVA (inclusief de baselinemetingen als covarianten) en op de CGI-I door middel van analyse van variantie (ANOVA), met als onafhankelijke variabelen de conditie, de aan- of afwezigheid van een PS, en de interactie tussen deze variabelen.

Chi-kwadraattoetsen werden gedaan om de condities en de groep met en zonder PS te vergelijken in termen van het percentage HRSD-remissie (HRSD < 8) op week 24. Alle patiënten die zijn begonnen aan de behandeling werden geïnccludeerd in de berekening van de resultaten. Als er data ontbraken, werd de laatste meting gebruikt voor de analyses: 'last observation carried forward' (LOCF).

RESULTATEN

De oorspronkelijke onderzoekspopulatie bestond uit 129 patiënten. Omdat de persoonlijk-

heidspathologie bij 1 persoon in de farmacotherapiegroep niet kon worden vastgesteld, bestond de uiteindelijke onderzoeksgroep uit 128 personen: 56 in de farmacotherapiegroep en 72 in de gecombineerde-therapiegroep. Hiervan was 62% vrouw, was 34% jonger dan 30 jaar en 73% jonger dan 40 jaar met een gemiddelde van 34 en een range van 20 tot 60 jaar. Van de deelnemende patiënten was 17% gehuwd, 71% ongehuwd en 12% gescheiden. Verder was 19% laagopgeleid, 34% gemiddeld hoog en 47% hoogopgeleid; 60% had een baan, 17% een werkloosheidsuitkering, 6% zat in de WAO, 12% was student en 5% behoorde tot de 'overige gevallen'. Van de patiënten woonde 54% samen, was 43% alleenstaand en behoorde 3% tot de 'overige gevallen'. Deze kenmerken waren representatief voor de regio waarin de polikliniek zich bevond.

De duur van de depressieve stoornis was minder dan 1 jaar bij 70%, en minder dan 2 jaar bij 80% van de patiënten. Voorafgaand aan het onderzoek had 82% geen behandeling gehad in de huidige episode en was 87% niet met psychotrope medicatie behandeld gedurende de 3 maanden die voorafgingen aan het onderzoek. Er was sprake van een recidiefdepressie in de afgelopen 5 jaar bij 46% van de patiënten, eenmalig bij 28%, 2 episodien bij 6%, en bij 12% meer dan 2.

Van de 128 patiënten hadden er 85 (66%) een of meer persoonlijkheidsstoornissen bij de start van het onderzoek. Het meest kwamen voor de paranoïde (30,5%), de vermijdende (28,1%), de afhankelijke persoonlijkheidsstoornis (29,7%) en de borderlinepersoonlijkheidsstoornis (27,3%). Het minst vaak kwamen voor de schizoïde (8,6%), de schizotypische (6,2%), de narcistische (5,5%), de antisociale (2,3%) en de sadistische (1,6%) persoonlijkheidsstoornis. Cluster-C-stoornissen kwamen het meest voor (53,1%), vervolgens cluster-A- (37,5%) en cluster-B-stoornissen (30,5%).

Van de 50% in de farmacotherapiegroep hadden 36 patiënten (64%) een persoonlijkheidsstoornis en 20 (36%) geen. Van de 72 patiënten in de gecombineerde-therapiegroep hadden 49 (68%) een PS en 23 (32%) geen. Er waren geen significante verschillen tussen de 2 groepen met betrekking tot de

aard van de PS, noch met betrekking tot de demografische gegevens of de ernst van de depressie.

Door middel van t-testen werd geanalyseerd of aan de start van de behandeling, de farmacotherapiegroep met PS verschilde van de gecombineerde-therapiegroep met PS, en of de farmacotherapiegroep zonder PS verschilde van de gecombineerde-therapiegroep zonder PS. In beide gevallen werden geen verschillen gevonden op de HRSD, de CGI-S, QLDS en SCL-90 depressiesubscala.

Tabel 1 laat de gemiddelden en de standaarddeviaties zien van de metingen bij de 4 groepen op de baseline en na 24 weken. In tabel 2 staan de statistische resultaten van de ANCOVA's.

Zoals blijkt uit tabel 1, waren de patiënten in zowel de gecombineerde-therapiegroep als in de farmacotherapiegroep na 24 weken significant verbeterd (op grond van gepaarde t-testen) op alle meetinstrumenten ten opzichte van de start van de behandeling. Bovendien laten de ANCOVA's een effect van de behandeling zien. De gecombineerde-therapiegroep was aanzienlijk meer verbeterd na 24 weken dan de farmacotherapiegroep (volgens de CGI-I, QLDS en de SCL-90-depressiesubscala). De chi-kwadraattest voor het HRSD-succespercentage na 24 weken toonde ook aan dat

de voordelen van gecombineerde therapie significant groter waren. Deze verschillen waren vergelijkbaar met die uit een eerdere publicatie (De Jonghe e.a. 2001). Op slechts 1 instrument, de SCL-90-depressiesubscala, was er verschil tussen de groepen met en zonder PS: na 24 weken had de groep met PS meer depressieve klachten dan de groep zonder PS.

De laatste chi-kwadraattest in tabel 2 levert een aanwijzing dat er met de aan- of afwezigheid van een PS desalniettemin rekening dient te worden gehouden. De aanwezigheid van een PS in de gecombineerde-therapiegroep had een positief effect op de HRSD-succespercentages na 24 weken (46,9% versus 34,8%), terwijl de aanwezigheid van een PS in de farmacotherapiegroep een negatief effect had op de HRSD-succespercentages (19,4% versus 30,0%). Op de CGI-I liet het interactie-effect tussen de behandeling (gecombineerde therapie versus farmacotherapie) en de aan- of afwezigheid van een PS dezelfde relatie zien.

Vanwege het geringe aantal patiënten in dit onderzoek is er natuurlijk een risico dat er een type-II-fout sluipt in de analyses in tabel 1. Dat wil zeggen dat ten onrechte zou worden geconcludeerd dat persoonlijkheidspathologie geen signi-

TABEL 1 Scores op de diverse schalen voor depressieve patiënten (n=128) met of zonder een persoonlijkheidsstoornis en met gecombineerde therapie of farmacotherapie

	Gecombineerde therapie				Farmacotherapie			
	Met PS (n = 49)		Zonder PS (n = 23)		Met PS (n = 36)		Zonder PS (n = 20)	
	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24
	Gem. (SD)	Gem. (SD)	Gem. (SD)	Gem. (SD)	Gem. (SD)	Gem. (SD)	Gem. (SD)	Gem. (SD)
HRSD	20,12 (4,97)	11,10 (7,83)	19,70 (4,80)	11,09 (6,52)	20,75 (4,31)	14,89 (8,06)	21,20 (5,64)	12,10 (9,01)
SCL-depressie	47,81 (9,11)	31,41 (11,09)	47,70 (11,19)	29,17 (9,35)	51,22 (11,19)	41,03 (13,48)	44,30 (11,85)	31,85 (13,22)
QLDS	17,19 (6,64)	26,37 (7,09)	20,50 (7,08)	26,83 (6,10)	13,75 (6,90)	19,36 (9,52)	17,95 (7,76)	23,25 (9,37)
CGI-ernst	3,69 (0,72)	1,29 (1,31)	3,78 (0,60)	1,48 (1,27)	3,81 (0,62)	2,06 (1,37)	3,70 (0,66)	1,40 (1,14)
CGI-verbetering	- (-)	1,08 (1,15)	- (-)	1,13 (1,01)	- (-)	1,78 (1,31)	- (-)	1,20 (1,11)
% remissie (HRSD)	- (-)	46,90 (-)	- (-)	34,80 (-)	- (-)	19,40 (-)	- (-)	30,00 (-)

PS = persoonlijkheidsstoornis; Gem. = gemiddelde; SD = standaarddeviatie; HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression; SCL-depressie = Symptom Checklist depressiesubscala; QLDS = Quality of Life Depression Scale; CGI = Clinical Global Impression

TABEL 2 (Co)variantieanalyses en chi-kwadraattoetsen van de scores van de 128 depressieve patiënten met of zonder een persoonlijkheidsstoornis en met gecombineerde therapie of farmacotherapie

Uitkomstmaat	Behandeling		Persoonlijkheidsstoornis		Behandeling*PS	
	F(df)	p	F(df)	p	F(df)	p
ANCOVA						
HRSD	1,66 (1)	0,20	1,01(1)	0,32	1,35(1)	0,25
SCL-depressie	8,04 (1)	0,01*	4,39(1)	0,04*	1,00(1)	0,32
QLDS	6,59 (1)	0,01*	0,00(1)	0,98	1,16(1)	0,28
CGI-ernst	2,04 (1)	0,16	0,83(1)	0,36	2,84(1)	0,09**
ANOVA						
CGI-verbetering	3,02 (1)	0,09**	1,44(1)	0,23	2,03(1)	0,16
Chi-kwadraattoets	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
% remissie (HRSD)	5,50 (1)	0,02*	0,10(1)	0,76	7,16(3)	0,07**

* significant (p<0,05)

** significant (p<0,10)

PS = persoonlijkheidsstoornis; df = aantal vrijheidsgraden; ANCOVA = analysis of covariance; ANOVA = analysis of variance; HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression; SCL-depressie = Symptom Checklist depressiesubscalaal; QLDS = Quality of Life Depression Scale; CGI = Clinical Global Impression

ficante invloed op de behandelresultaten zou hebben. Om het verschil in werkzaamheid vast te stellen van de beide behandelingen voor de groepen met en zonder as-II-pathologie, werden de resultaten daarom voor de twee groepen op de vier uitkomstmaten vergeleken.

Tabel 3 laat de statistische resultaten zien van zowel de ANCOVA voor alle schalen, als van de chi-kwadraattest voor het succes op de HRSD (percen-

tage remissie), apart voor de groep zonder PS, en voor de groep met PS.

Patiënten zonder persoonlijkheidsstoornis Voor de groep zonder PS lijkt het niet uit te maken welke behandeling er wordt gegeven. Noch de AN(C)OVA's noch de chi-kwadraattest lieten enig significant verschil zien tussen de gecombineerde-therapie- en de farmacotherapiegroepen.

TABEL 3 (Co)variantieanalyses en chi-kwadraattoetsen van de diverse scores van de 128 depressieve patiënten voor de groep met en de groep zonder persoonlijkheidsstoornis

	Met persoonlijkheidsstoornis		Zonder persoonlijkheidsstoornis	
	Gecombineerde therapie (n=49) versus farmacotherapie (n=36)		Gecombineerde therapie (n=23) versus farmacotherapie (n=20)	
ANCOVA	F (df)	p	F (df)	p
HRSD	4,52 (1)	0,04*	0,11 (1)	0,74
SCL-depressie	9,87 (1)	0,00*	1,45 (1)	0,24
QLDS	6,58 (1)	0,01*	0,99 (1)	0,32
CGI-ernst	3,92 (1)	0,02*	0,03 (1)	0,86
ANOVA	F (df)	p	F (df)	p
CGI-verbetering	6,74 (1)	0,01*	0,05 (1)	0,83
Chi-kwadraattoets	χ^2 (df)	p	χ^2 (df)	p
% remissie (HRSD)	6,87 (1)	0,01*	0,11 (1)	0,74

De analyses zijn uitgevoerd op de in tabel 1 vermelde scores op baseline en week 24.

* significant p < 0,05

MANOVA = multivariate analysis of variance; ANCOVA = analysis of covariance; ANOVA = analysis of variance; HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression; SCL-depressie = Symptom Checklist depressiesubscalaal; QLDS = Quality of Life Depression Scale; CGI = Clinical Global Impression

Dat betekent dat in de secundaire analyses gecombineerde therapie niet effectiever is dan farmacotherapie voor depressieve patiënten zonder PS.

Patiënten met persoonlijkheidsstoornissen
Voor patiënten met PS is het effect van de behandeling zoals gemeten op de HRSD, de CGI-I en CGI-S, de QLDS en de SCL-90-depressiesubscala groter in de gecombineerde-therapiegroep dan in de farmacotherapiegroep. Eveneens was het HRSD-succespercentage significant hoger in de gecombineerde-therapiegroep dan in de farmacotherapiegroep. Op grond van twee bijna significante interactie-effecten is er afzonderlijk getoetst binnen de groep met en zonder PS. Daarbij bleek dat binnen de groep met PS gecombineerde behandeling effectiever is dan farmacotherapie.

DISCUSSIE

In onze primaire data-analyses (De Jonghe e.a. 2001) bleek dat gecombineerde therapie significant werkzamer was en te prefereren viel boven farmacotherapie in de ambulante behandeling van patiënten met depressie. In dit onderzoek blijkt dat de betere werkzaamheid van gecombineerde therapie uitsluitend verbonden is aan het effect bij patiënten met persoonlijkheidspathologie. Voor deze groep patiënten en gemeten met de HRSD-remissieratio, is het succes van gecombineerde therapie (47%) veel groter dan dat van farmacotherapie (19%). Voor patiënten zonder as-II-pathologie echter, zijn de succesratio's voor de 2 therapeutische modaliteiten niet significant verschillend. Deze resultaten suggereren dat depressieve patiënten met comorbide PS niet met farmacotherapie alleen dienen te worden behandeld, maar met gecombineerde therapie, dus inclusief een vorm van psychotherapie.

In de literatuur hebben talloze auteurs benadrukt dat het van groot belang is om vast te stellen of depressieve patiënten gelijktijdig lijden aan persoonlijkheidspathologie. Alnaes en Torgersen (1997) bijvoorbeeld, stellen dat 'het belangrijk is

om rekening te houden met de aanwezigheid van persoonlijkheidsstoornissen en neurotische persoonlijkheidstrekken om de kans op een negatieve respons op de behandeling te verkleinen'. Hoffart en Martinsen (1993) betogen dat 'het nuttig kan zijn om de aandacht te richten op eventuele vermijdende persoonlijkheidstrekken bij de behandeling van patiënten met depressie'. Sotsky e.a. (1991) benadrukken 'de relevantie van patiëntenkenmerken, inclusief het functioneren op sociaal, cognitief en werkgebied, voor de predictie van het resultaat van de behandeling van depressieve stoornissen'. En in dit onderzoek werden meer depressieve klachten gevonden bij patiënten met PS dan in de groep zonder, zoals gemeten door middel van de SCL-90-depressiesubscala.

Zoals onze data laten zien, lijkt de toevoeging van psychotherapie aan farmacotherapie voor patiënten met PS tot betere resultaten van de behandeling te leiden. We realiseren ons dat de methodologie van dit onderzoek niet specifiek genoeg was om eenduidige conclusies te trekken aangaande eventuele werkingsmechanismen. Toch zijn onze resultaten consistent met eerdere bevindingen dat een uitsluitend farmacologische aanpak bij de behandeling van depressieve patiënten met persoonlijkheidspathologie in het algemeen niet succesvol is. Het lijkt erop dat het voorschrijven van antidepressiva onvoldoende is voor deze groep.

Wij hebben eerder beargumenteerd dat een mogelijke verklaring voor het succes van gecombineerde therapie hierin ligt dat de compliance met gecombineerde therapie (78%) in dit onderzoek hoger was dan met enkel farmacotherapie (59%) (De Jonghe e.a. 2001). Toch hebben vervolganalyses van diezelfde data aangetoond dat dit hogere percentage compliance met gecombineerde therapie een kenmerk was van de groep met, én van de groep zonder PS. In dat geval zou het argument dat hogere compliance leidt tot betere resultaten ook van toepassing moeten zijn op de groep zonder PS, en zouden de resultaten bij deze groep eveneens beter moeten zijn – hetgeen niet het geval is. Dit verklaart dan ook niet waarom de resultaten van ge-

combineerde therapie superieur zijn voor depressieve patiënten met PS. Onze hypothese op grond van eigen klinische ervaring is dat de groep met PS juist extra gebaat is bij de combinatie van farmacotherapie en kortdurende psychotherapie.

Opgemerkt dient te worden dat er ook beperkingen kleven aan dit onderzoek: de patiënten als groep waren relatief jong en hoogopgeleid. Ook gaat het om een relatief klein aantal patiënten, vooral in de groep zonder PS, wat eveneens de generaliseerbaarheid van de resultaten van dit onderzoek beperkt. Tevens kan als beperking aangevoerd worden dat de meting van de persoonlijkheid is gedaan met een zelfrapportage-instrument en niet met een semigestructureerd interview; de aanwezigheid van de depressie zou in potentie van invloed kunnen zijn op de resultaten van een zelfrapportage-instrument en dus op de resultaten van dit onderzoek. Echter, onlangs werd in meerdere publicaties aangetoond dat PS betrouwbaar kan worden gemeten met een zelfscoringsinstrument en ook juist in de aanwezigheid van een depressieve stoornis (Costa e.a. 2005; Kool e.a. 2003b; Kool 2005; Reich 2003).

De gunstigere resultaten van de behandeling bij gecombineerde therapie kunnen te maken hebben met de kenmerken van de psychotherapie die is toegepast, namelijk een vorm van kortdurende psychoanalytische steungevende psychotherapie (KPSP). Ten eerste zijn belangrijke doelstellingen van KPSP het hoop bieden op verbetering, het stimuleren van de motivatie, en het bevorderen van een positieve werkrelatie. Vermoedelijk werkt het kortdurende, gestructureerde karakter van de therapie de neiging tot regressie tegen. Ten tweede houdt de therapeut vanuit het psychoanalytische kader van de therapie rekening met overdracht en tegenoverdracht, en werkt hier ook mee – maar in tegenstelling tot puur analytische therapieën, bespreekt hij dit niet met de patiënt: hij maakt gebruik van de overdracht maar interpreteert deze niet. Deze aanpak heeft evidente voordelen voor juist deze groep extra kwetsbare patiënten. Ten derde ligt er een steunende focus in de therapie op relaties, en speciaal op de affectieve, cognitieve en

gedragsmatige aspecten van die relaties. Een aantal onderzoeken heeft aangetoond dat cognitieve en gedragsmatige behandelingen de meeste kans op herstel bieden voor patiënten met PS (Hardy e.a. 1995; Shea e.a. 1992). Thase e.a. (1997) bijvoorbeeld, pleiten voor een sterk cognitief-gedragsmatige aanpak, maar benadrukken ook het belang van ‘individueel op maat gesneden therapie’ voor de behoeften van iedere unieke patiënt. Ten vierde wordt er in de psychotherapie gewerkt aan interpersoonlijke problemen en aan het sociaal functioneren (Kool e.a. 2000). Deze groep patiënten lijkt het meest te profiteren van een vorm van psychotherapie die de focus legt op deze gebieden. Tot slot: wij vonden conform de bevindingen in de literatuur, dat de aanwezigheid van persoonlijkheidspathologie een factor is die de therapeutische resultaten van alléén farmacotherapie doet afnemen, maar dat additie van psychotherapie aan farmacotherapie de negatieve invloed van as-II-pathologie op de resultaten van de behandeling van depressie helpt te neutraliseren. Dientengevolge lijkt additie van psychotherapie aan farmacotherapie vooral geïndiceerd bij patiënten met PS.

Op grond van onze resultaten is er geen rechtvaardiging om psychotherapie toe te voegen aan farmacotherapie wanneer er sprake is van depressie zonder persoonlijkheidspathologie. Deze conclusie komt overeen met de globale resultaten van het NIMH-onderzoek (Elkin e.a. 1989; Shea e.a. 1990). De resultaten van ons onderzoek tonen aan dat de werkzaamheid van gecombineerde therapie versus die van farmacotherapie niet wezenlijk verschilt bij patiënten die geen as-II-pathologie hebben. Een mogelijke verklaring voor het ontbreken van verschil is hierin gelegen dat patiënten zonder PS minder neiging tot regressie vertonen; ondersteunende psychotherapie heeft hierdoor minder impact en leidt in elk geval niet tot significante verbetering.

CONCLUSIE

Dit onderzoek bevestigt onze eerdere bevinding (Kool e.a. 2000) dat comorbide persoonlijk-

heidspathologie bij depressieve patiënten van invloed is op het resultaat van de behandeling. Dit heeft consequenties voor de keuze van de therapie. Deze patiënten hebben meer kans om remissie te bereiken wanneer ze behandeld worden met een combinatie van antidepressiva en kortdurende psychotherapie. Additie van psychotherapie aan farmacotherapie lijkt een goede keuze te zijn in de behandeling van depressieve patiënten met as-II-stoornissen.

NOOT

1. Dit artikel is gebaseerd op: Kool, S., Dekker, J., Duijsens, I.J., e.a. (2003a). Efficacy of combined therapy and pharmacotherapy for depressed patients with or without personality disorders. *Harvard Review of Psychiatry*, 11, 133-141; en wordt met toestemming gepubliceerd.

LITERATUUR

- Alnaes, R., & Torgersen, S. (1991). Personality and personality disorders among patients with various affective disorders. *Journal of Personality Disorders*, 5, 107-121.
- Alnaes, R., & Torgersen, S. (1997). Personality and personality disorders predict development and relapses of major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95, 336-342.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3de herziene druk). Washington DC: American Psychiatric Association.
- Arrindell, W.A., & Ettema, J.M.M. (1986). *Handleiding bij een multidimensionele psychopathologie-indicator*. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Costa, P.T. Jr., Bagby, R.M., Herbst, J.H., e.a. (2005). Personality self-reports are concurrently reliable and valid during acute depressive episodes. *Journal of Affective Disorders*, 89, 45-55.
- Duijsens, I.J., Bruinsma, M., Jansen, S.J.T., e.a. (1996a). Agreement between self-report and semistructured interviewing in the assessment of Personality Disorders. *Personality and Individual Differences*, 21, 261-270.
- Duijsens, I.J., Eurelings-Bontekoe, E.H.M., & Diekstra, R.W.F. (1996b). The VKP, a selfreport instrument for DSM-III-R and ICD-10 Personality Disorders: Construction and Psychometric Properties. *Personality and Individual Differences*, 20, 171-182.
- Elkin, I., Shea, M.T., Watkins, J.T., e.a. (1989). National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Archives of General Psychiatry*, 46, 971-982.
- Guy, W. (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville: U.S. Department of Health, Education and Welfare.
- Hardy, G.E., Barkham, M., Shapiro, D.A., e.a. (1995). Impact of Cluster C personality disorders on outcomes of contrasting brief psychotherapies for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63, 997-1004.
- Hoffart, A., & Martinsen, E.W. (1993). The effect of personality disorders and anxious-depressive comorbidity on outcome in patients with unipolar depression and with panic disorder and agoraphobia. *Journal of Personality Disorders*, 7, 304-311.
- Huyser, J., de Jonghe, F., Jonkers, F., e.a. (1996). The manual for the diagnosis of major depression (MDD): description and reliability. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 6, 1-4.
- Jonghe, F. de. (1994). *Leidraad voor het scoren van de Hamilton Depression Rating Scale*. Amsterdam: Benecke Consultants.
- Jonghe, F. de. (2005). *Kort en krachtig. Kortdurende psychoanalytische steungevende psychotherapie*. Amsterdam: Benecke N.I.
- Jonghe, F. de, Dekker, J., Kool, S., e.a. (2002). Psychotherapie en/of antidepressiva bij depressie: een gerandomiseerd onderzoek. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 237-248.
- Jonghe, F. de, Kool, S., van Aalst, G., e.a. (2001). Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *Journal of Affective Disorders*, 64, 217-229.
- Kool, S. (2005). *Comorbidity of major depression and personality disorders*. Academisch proefschrift, Universiteit van Amsterdam.
- Kool, S., Dekker, J., Duijsens, I.J. e.a. (2000). Personality disorders and social functioning. *Social Behavior and Personality*, 28, 163-175.
- Kool, S., Dekker, J., Duijsens, I.J., e.a. (2003a). Efficacy of combined therapy and pharmacotherapy for depressed patients with or without personality disorders. *Harvard Review of Psychiatry*, 11, 133-141.
- Kool, S., Dekker, J., Duijsens, I.J., e.a. (2003b). Changes in personality pathology after pharmacotherapy and combined therapy for depressive patients. *Journal of Personality Disorders*, 17, 60-72.
- Loranger, A.W., Sartorius, N., Andreoli, A., e.a. (1994). The International Personality Disorder Examination. The World Health Organization/Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration international pilot study of personality disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51, 215-224.
- Perry, J.C. (1993). Longitudinal studies of Personality Disorders. *Journal of Personality Disorders*, Supplement, 63-85.
- Pilkonis, P.A., & Frank, E. (1988). Personality pathology in recurrent depression: nature, prevalence, and relationship to treatment

- response. *The American Journal of Psychiatry*, 145, 435-441.
- Reich, J. (2003). The effect of Axis II disorders on the outcome of treatment of anxiety and unipolar depressive disorders: a review. *Journal of Personality Disorders*, 17, 387-405.
- Shea, M.T., Glass, D.R., Pilkonis, P.A., e.a. (1987). Frequency and implications of Personality Disorders in a sample of depressed outpatients. *Journal of Personality Disorders*, 1, 27-42.
- Shea, M.T., Leon, A.C., Mueller, T.I., e.a. (1996). Does major depression result in lasting personality change? *The American Journal of Psychiatry*, 153, 1404-1410.
- Shea, M.T., Pilkonis, P.A., Beckham, E., e.a. (1990). Personality disorders and treatment outcome in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *The American Journal of Psychiatry*, 147, 711-718.
- Shea, M.T., Widiger, T.A., & Klein, M.H. (1992). Comorbidity of personality disorders and depression: implications for treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 857-868.
- Sotsky, S.M., Glass, D.R., Shea, M.T., e.a. (1991). Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *The American Journal of Psychiatry*, 148, 997-1008.
- Thase, M.E., Greenhouse, J.B., Frank, E., e.a. (1997). Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1009-1015.
- Torgersen, S. (2005). Epidemiology. In J.M. Oldham, A.E. Skodol & D.S. Bender (Red.), *Textbook of personality disorders* (hoofdstuk 9). Washington DC/London: The American Psychiatric Publishing.
- Tuynman-Qua, H., & de Jonghe, F. (1992). *Quality of Life Depressie Schaal*. Houten: Ibero.
- Tyrer, P., & Johnson, T. (1996). Establishing the severity of personality disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 153, 1593-1597.

AUTEURS

S. KOOL is als psychiater werkzaam bij Mentrum, Geestelijke Gezondheidszorg te Amsterdam.

R. SCHOEVEERS is als psychiater werkzaam bij Mentrum, Geestelijke Gezondheidszorg te Amsterdam.

I.J. DUIJSENS is als psycholoog werkzaam bij de vakgroep Klinische Psychologie van de Universiteit van Leiden.

J. PEEN is als psycholoog werkzaam bij Mentrum, Geestelijke Gezondheidszorg te Amsterdam

G. VAN AALST is als psychiater werkzaam bij Mentrum, Geestelijke Gezondheidszorg te Amsterdam.

F. DE JONGHE is als psychiater werkzaam bij Mentrum, Geestelijke Gezondheidszorg te Amsterdam en als emeritus hoogleraar verbonden aan het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam.

J. DEKKER is als psycholoog werkzaam bij Mentrum, Geestelijke Gezondheidszorg te Amsterdam, is hoofd afdeling onderzoek bij Mentrum en is als buitengewoon hoogleraar *evidence-based* psychologische interventies verbonden aan de Vrije Universiteit (VU) te Amsterdam.

Het onderzoek is uitgevoerd door de Mentrum Depressie Research Groep.

Correspondentieadres: S. Kool, Mentrum GGZ Amsterdam, Polikliniek West, Frederik Hendrikstraat 47, 1052 HK Amsterdam.

E-mail: simone.kool@mentrum.nl.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 11-1-2007.

SUMMARY

Treatment of depressive disorder and comorbid personality pathology: combined therapy versus pharmacotherapy – S. Kool, R. Schoevers, I.J. Duijsens, J. Peen, G. van Aalst, F. de Jonghe, J. Dekker –

BACKGROUND Comorbidity of depressive and personality disorder occurs frequently, in literature percentages of around 50 to nearly 80 percent are found. Also in the Mentrum depression study on which this article is grounded, high percentages of around 66% were found. There is no equivocal treatment method of choice in literature, and opinions differ as to whether personality pathology has an adverse influence on the efficacy of the treatment for depression.

AIM To compare the results of pharmacotherapy and combined therapy in the treatment of depressive disorders in patients with and without comorbid personality disorder.

METHOD A 6 month randomised clinical trial of antidepressants and combined therapy in ambulatory patients with major depressive disorder and a baseline score of at least 14 points on the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression. Pharmacotherapy follows three subsequent steps in case of intolerance/inefficacy: fluoxetine, amitriptyline and moclobemide. In addition combination therapy includes 16 short-term sessions of psychodynamic supportive psychotherapy. Possible personality pathology is assessed by means of the 'Vragenlijst Kenmerken Persoonlijkheid' (a self report version of the International Personality Disorder Examination). Analyses of (co) variance and chi-squared tests were applied to assess the differences in both treatment conditions in the group with and without personality pathology.

RESULTS Combined therapy was significantly more effective than pharmacotherapy for depressed patients with personality disorders. For depressed patients without personality disorders, combined therapy was not more effective than pharmacotherapy alone.

CONCLUSION The combination of psychotherapy and pharmacotherapy seems to be the treatment of choice for depressed patients with comorbid personality pathology.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)6, 361-372]

KEY WORDS combined therapy, comorbidity, depressive disorder, personality disorders, pharmacotherapy, treatment outcome