

# Zijn patiënten in gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken over psychotherapie representatief voor de klinische praktijk?

K. VANWEZER, G. PIETERS

**ACHTERGROND** In het debat over *evidence-based* psychotherapie wordt vaak uitgegaan van een beperkte generaliseerbaarheid van gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's). Een vaak genoemde reden betreft de strenge exclusiecriteria, waardoor patiënten met comorbiditeit en multiple diagnoses niet worden opgenomen in onderzoek.

**DOEL** In de literatuur nagaan of de exclusiecriteria inderdaad de generaliseerbaarheid van RCT's over psychotherapie beperken.

**METHODE** Narratief overzicht van de literatuur.

**RESULTATEN** Exclusiecriteria bleken bij psychotherapieonderzoek niet zo'n grote hinderpaal te zijn voor de generaliseerbaarheid van de resultaten ervan.

**CONCLUSIE** De meeste patiënten uit de klinische praktijk kunnen geïnccludeerd worden in een RCT. Recente RCT's includeren ook veel patiënten met comorbiditeit.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)3, 183-187]

**TREFWOORDEN** exclusiecriteria, generaliseerbaarheid, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek

De generaliseerbaarheid van gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek wordt de laatste jaren sterk in twijfel getrokken. In een kwalitatief focusgroeponderzoek over hinderpalen voor de implementatie van *evidence-based* praktijkvoering bij Vlaamse psychiaters worden de strenge, selectieve inclusiecriteria van die onderzoeken herhaaldelijk genoemd als een belangrijke oorzaak van dit probleem (Hannes e.a. 2008). Onderzoeken naar de representativiteit van patiënten in farmacologische gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) bij depressie bevestigen dat deelnemers aan deze trials een beperkte subgroep (rond de 20%) depressieve patiënten in de gangbare klinische praktijk uitmaken. De werkzaamheid van deze medicijnen is dus niet aangetoond voor patiënten

met sterke comorbiditeit of met een geringe ernst (Zimmerman e.a. 2005).

Voor onderzoek over psychotherapie bestaat eveneens het vermoeden dat de in RCT's geïnccludeerde patiënten niet representatief zijn voor patiënten in de klinische praktijk. De indruk bestaat dat de ziekste patiënten met een slechte prognose worden uitgesloten. Vooral Westen (Westen 2006; Westen & Bradley 2005; Westen & Morrison 2001) focust op de hoge percentages geëxcludeerden (*exclusieratio*) van de voor deelname gescreende potentiële patiënten; deze hoge percentages zijn typisch voor RCT's. Hij betoogt dat een hoog opgevoerde interne validiteit (adequaat onderzoeksontwerp) moeilijk te verenigen valt met een goede externe validiteit (generaliseer-

baarheid van de resultaten). Sommige onderzoekers suggereren echter dat onderzoekspatiënten een minder goede sociale status en juist meer comorbiditeit hebben, die samengaan met een slechtere therapierespons (Stirman & DeRubeis 2006).

In dit artikel geven wij een narratief overzicht van publicaties die een uitspraak doen over de representativiteit van RCT's over psychotherapie.

## METHODE

Met als uitgangspunt de bovengenoemde kritische bijdragen van Westen en collega's zochten wij in PubMed met de zoektermen 'psychotherapy' en 'selection bias' naar aanvullende onderzoeken. Daarbij werden 16 Engelstalige artikelen gevonden, waarvan er 2 bruikbaar waren voor dit overzicht. Tevens werden de referenties van de geïncludeerde artikelen onderzocht.

## RESULTATEN

In een onderzoek van naturalistische data van 145 volledige behandelingen van patiënten met boulimie in de dagelijkse praktijk (Thompson-Brenner & Westen 2005) bleek comorbiditeit eerder regel dan uitzondering: meer dan 90% van de patiënten kreeg minstens 1 comorbide as I-diagnose, 60% kreeg de diagnose van een persoonlijkheidsstoornis. De comorbiditeit was systematisch gerelateerd aan behandelduur en -resultaten. Comorbide patiënten werden langer en minder succesvol behandeld. De gemiddelde duur van een behandeling was 2 jaar of 69 sessies, veel meer dan de 20 sessies die aangeraden worden in handboeken over cognitieve gedragstherapie. De auteurs pasten de 4 meest voorkomende exclusiecriteria (uit de meta-analyse van Westen e.a. 2004) toe op hun naturalistische onderzoekspopulatie. Bijna 40% van de bestudeerde groep zou geëxcludeerd worden vanwege comorbide middelenmisbruik, bipolaire stoornis of gewichtscriteria (15% boven of onder het ideale

gewicht). Voor de therapie bleek de geëxcludeerde groep ouder en langer ziek, had significant lagere scores op de *Global Assessment of Functioning* (GAF) en werd vaker opgenomen. Geëxcludeerde patiënten hadden vaker de comorbide diagnose van depressie en borderlinepersoonlijkheidsstoornis. De behandelingsduur was bij de geëxcludeerde patiënten langer en na behandeling bleven de GAF-scores lager, hoewel de uiteindelijke herstelratio vergelijkbaar was met die van de geïncludeerde groep. Op basis hiervan pleiten de auteurs voor RCT's met minder exclusiecriteria en gericht op de behandeling van een comorbide populatie.

In een meta-analyse bekeken Westen en Morrison (2001) onderzoeken gepubliceerd tussen 1990 en 1998 over de werkzaamheid van psychotherapie bij depressie, paniekstoornis en gegeneraliseerde angststoornis. Zij beoordeelden deze onderzoeken op klinische relevantie en externe validiteit. De exclusieratio's bleken hoog: 68% bij depressie, 64% bij paniekstoornis en 65% bij gegeneraliseerde angststoornis. Ze concluderen dat de typische klinische patiënt niet geïncludeerd wordt in dergelijke RCT's.

In een ander onderzoek rapporteerden de auteurs het percentage patiënten dat gescreend werd voor inclusie en uiteindelijk ook werkelijk de (psycho)therapie start en voltooit in RCT's voor 6 verschillende aandoeningen (Westen & Bradley 2005). Het gaat om 55% bij obsessieve-compulsieve stoornis (OCS), 45% bij paniekstoornis, 42% bij gegeneraliseerde angststoornis, 65% bij posttraumatische stressstoornis (PTSS), 30% bij depressie en 68% bij boulimie. De auteurs vermoeden op basis van deze gegevens dat de exclusieratio's van RCT's vaak worden onderschat omdat ze bepaalde exclusies niet vermelden (bijvoorbeeld patiënten die geëxcludeerd worden tijdens een telefonische screening vóór een gestructureerd interview). Dit maakt de representativiteit voor een klinische populatie moeilijk in te schatten.

Stirman e.a. (2003) onderzochten of 347 willekeurig gekozen klinische patiënten uit een groot ambulant centrum voor gedragstherapie in Philadelphia includeerbaar waren in bijna 100 gepubli-

ceerde RCT's over individuele psychotherapie. Men onderzocht patiënten met depressieve stoornis, paniekstoornis, gegeneraliseerde angststoornis, PTSS, middelenmisbruik, boulimie, OCS, sociale fobie of schizofrenie. In een ongestructureerd interview werden de patiënten gediagnosticeerd door 2 ervaren klinici. Van de patiënten kon 67% in geen enkele RCT opgenomen worden. Hier van kon 55% niet geïnccludeerd worden omdat zij een diagnose hadden die niet werd bestudeerd in bestaande RCT's. Van de patiënten die wel een bestudeerde diagnose hadden, kon meer dan 80% geïnccludeerd worden in 1 onderzoek en 70% in minstens 2 onderzoeken. Het onderzoek van Stirman e.a. (2003) heeft een hoge exclusieratio. De auteurs benadrukken dat dit niet te maken heeft met de aanwezigheid van een gecompliceerde aandoening, maar wel met het feit dat deze patiënten een 'niet-bestudeerde' aandoening hadden. De meest voorkomende diagnoses waren aanpassingsstoornis, dysthymie of angststoornis niet anderszins omschreven (NAO). Wanneer het gaat om een bestudeerde aandoening, suggereren de resultaten dat RCT's redelijk representatief zijn voor een klinische populatie, uitgezonderd middelenmisbruik. Slechts 31% van de patiënten met die diagnose kon ingepast worden in een RCT. Als beperking geven de auteurs aan dat de diagnostische informatie, verkregen via een ongestructureerd interview, discutabel was. De helft van de patiënten kreeg als diagnose aanpassingsstoornis en er werden weinig as II-problemen gediagnosticeerd.

In een tweede onderzoek (Stirman e.a. 2005) werden gegevens onderzocht van gestructureerde interviews van 220 patiënten die tussen 1995 en 2001 uitgesloten werden uit onderzoeken over psychotherapie voor depressie, angststoornissen of borderlinepersoonlijkheidsstoornis. Het ging om een patiëntenpopulatie met veel etnische diversiteit en as II-comorbiditeit (49%). De onderzoekers lokaliseerden 69 RCT's over (individuele) psychotherapie bij 10 stoornissen waarvoor dergelijk onderzoek voorhanden was. Op basis van de primaire diagnose en de interviewgegevens onder-

zochten zij of de proefpersonen konden worden geïnccludeerd in 1 of 2 RCT's. In geval van exclusie onderzochten zij de reden daarvoor. Van de 220 patiënten hadden er 165 (73%) een primaire diagnose waarover een psychotherapie-RCT voorhanden was. Van hen kon 95% geïnccludeerd worden in minstens 1 onderzoek en 74% in 2 onderzoeken. Majeure depressie, paniekstoornis en gegeneraliseerde angststoornis waren de primaire diagnoses waarvoor patiënten het vaakst voor een RCT in aanmerking kwamen. Van de 27% patiënten die geen primaire diagnose hadden die voorkwam in het therapie-effectonderzoek had 8% geen actuele diagnose en 19% een diagnose van bipolaire stoornis, stemmings- of angststoornis NAO, dysthymie of aanpassingsstoornis. Als alle 220 patiënten werden beoordeeld (dus ook secundaire diagnoses in beschouwing werden genomen), bleek opnieuw de meerderheid van alle diagnoses, behalve middelenafhankelijkheid, in aanmerking te komen voor minstens 1 onderzoek. Belangrijkste redenen voor exclusie uit psychotherapie-RCT's waren remissie op het ogenblik van de screening, onvoldoende ernst of duur van de stoornis en actuele farmacotherapie. Patiënten vielen zelden af vanwege (as I- of as II-)comorbiditeit. Bij patiënten met een sociale angststoornis bleek deze diagnose vaak secundair en daardoor kwamen ze dikwijls niet in aanmerking voor een RCT. Geen enkele patiënt met afhankelijkheid van middelen kon geïnccludeerd worden in een RCT omdat ze ofwel een te grote variëteit aan middelen gebruikten of subklinisch of minder ernstig middelenmisbruik vertoonden.

## DISCUSSIE

Onderzoeken naar de exclusieratio's van RCT's zijn vaak ontmoedigend als het gaat om de representativiteit ervan. Als we kijken naar de onderzoeken van Stirman e.a. (2003, 2005) lijkt de perceptie dat onderzoek slechts een beperkte waarde heeft voor de klinische psychotherapiepraktijk niet meer zo overtuigend. Met uitzondering van patiënten met een sociale angststoornis

of middelenmisbruik bleek dat de meeste ambulante patiënten die reeds uit een psychotherapie-onderzoek waren uitgesloten, toch geïnccludeerd konden worden in een bestaande RCT. Indien dit niet mogelijk was, kwam dit vaak doordat zij aan een minder ernstige vorm van de aandoening leden.

Includeerbaarheid garandeert natuurlijk geen succesvolle behandeling. Het is goed mogelijk dat bij de gemiddelde patiënten in de klinische praktijk, zelfs al kunnen zij met hun complexe diagnose geïnccludeerd worden in een RCT, de behandeling toch minder succesvol is dan men beschrijft in een RCT. Hierbij speelt de comorbiditeit mogelijk een rol. Het is bekend dat meer comorbiditeit, zowel op as I als as II, samengaat met een slechter resultaat in onderzoeken over psychotherapie bij depressieve stoornissen (Chambless e.a. 2000). Recente RCT's includeren echter veel patiënten met comorbiditeit. Wij vinden hiervoor evidentie terug in recente RCT's over depressieve stoornissen en sociale angststoornis (Miranda e.a. 2003; Stangier e.a. 2003).

## CONCLUSIE

Er bestaan inderdaad verschillen tussen patiëntenpopulaties in RCT's en in de kliniek, maar ze lijken niet zo groot als aanvankelijk gedacht en ze gaan in een wat onverwachte richting: patiënten met minder ernstige aandoeningen blijken juist geëxcludeerd te worden uit RCT's. Vooral de recente RCT's lijken geëvolueerd, zodat ze tekortkomingen van vroegere onderzoeken ondervangen. Uit de onderzoeken van Stirman e.a. (2003, 2005) blijkt dat RCT's in de meeste gevallen redelijk representatief zijn voor de klinische praktijk, met uitzondering van RCT's over sociale angststoornissen en middelenmisbruik.

Wij hopen dat in de toekomst publicaties de redenen van exclusie bij RCT's duidelijker zullen aangeven. Op deze manier kunnen klinici beter bepalen of een onderzochte therapie zinvol kan zijn voor een patiënt en kunnen onderzoekers in later onderzoek bestaande leemtes opvullen. Meer

en meer groeit het inzicht dat naast gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid van interventies onder experimentele, gecontroleerde omstandigheden ook onderzoek in de 'gewone klinische praktijk' nodig is om de doeltreffendheid van een behandelingsvorm na te gaan (Guthrie 2000). Een mooi voorbeeld van dergelijk 'ecologisch valide' onderzoek vinden we bij Westbrook en Kirk (2005), die cognitieve gedragstherapie in de dagelijkse praktijk onderzochten en vonden dat deze, hoewel minder goed dan in de onderzoekstrials, toch een goede effectiviteit te zien gaf.

## LITERATUUR

- Chambless, D.L., Renneberg, B., Gracely, E.J., e.a. (2000). Axis I and II comorbidity in agoraphobia: prediction of psychotherapy outcome in a clinical setting. *Psychotherapy Research*, 10, 279-295.
- Guthrie, E. (2000). Psychotherapy for patients with complex disorders and chronic symptoms. The need for a new research paradigm. *The British Journal of Psychiatry*, 177, 131-137.
- Hannes, K., Pieters, G., Simons, W., e.a. (2008). Preliminaire bevindingen van focusgroeponderzoek over hinderpalen bij implementatie van evidence-based praktijkvoering in Vlaanderen. Zijn psychiaters anders dan andere zorgverleners? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50, 345-352.
- Miranda, J., Chung, J.Y., Green, B.L., e.a. (2003). Treating depression in predominantly low-income young minority women: a randomized controlled trial. *JAMA*, 290, 57-65.
- Stangier, U., Heidenreich, T., Peitz, M., e.a. (2003). Cognitive therapy for social phobia: individual versus group treatment. *Behaviour Research and Therapy*, 41, 991-1007.
- Stirman, S.W., & DeRubeis, R.J. (2006). Research patients and clinical trials are frequently representative of clinical practice. In J.C. Norcross, L.E. Beutler & R.F. Levant (Red.), *Evidence-based practices in mental health. Debate and dialogue on the fundamental questions* (pp. 171-179). Washington, DC: American Psychological Association.
- Stirman, S.W., DeRubeis, R.J., Crits-Christoph, P., e.a. (2003). Are samples in randomized controlled trials of psychotherapy representative of community outpatients? A new methodology and initial findings. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 71, 963-972.
- Stirman, S.W., DeRubeis, R.J., Crits-Christoph, P., e.a. (2005). Can the randomized controlled trial literature generalize to nonran-

- domized patients? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73, 127-135.
- Thompson-Brenner, H., & Westen, D. (2005). A naturalistic study of psychotherapy for bulimia nervosa, part 1: comorbidity and therapeutic outcome. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 193, 573-584.
- Westbrook, D., & Kirk, J. (2005). The clinical effectiveness of cognitive behaviour therapy: outcome for a large sample of adults treated in routine practice. *Behaviour Research and Therapy*, 43, 1243-1261.
- Westen, D. (2006). Patients and treatments in clinical trials are not adequately representative of clinical practice. In J.C. Norcross, L.E. Beutler & R.F. Levant (Red.), *Evidence-based practices in mental health. Debate and dialogue on the fundamental questions* (pp. 161-171). Washington, DC: American Psychological Association.
- Westen, D., & Bradley, R. (2005). Empirically supported complexity: rethinking evidence-based practice in psychotherapy. *Current Directions in Psychological Science*, 14, 266-271.
- Westen, D., & Morrison, K. (2001). A multidimensional meta-analysis of treatments for depression, panic, and generalized anxiety disorder: an empirical examination of the status of empirically supported therapies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 69, 875-899.
- Westen, D., Novotny, C.M., & Thompson-Brenner, H. (2004). The empirical status of empirically supported psychotherapies: assumptions, findings, and reporting in controlled clinical trials. *Psychological Bulletin*, 130, 631-663.
- Zimmerman, M., Chelminski, I., & Posternak, M.A. (2005). Generalizability of antidepressant efficacy trials: differences between depressed psychiatric outpatients who would or would not qualify for an efficacy trial. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 1370-1372.

## AUTEURS

K. VANWEZER is arts in opleiding tot psychiater in het Universitair Psychiatrisch Centrum (UPC) van de Katholieke Universiteit Leuven (KUL), campus Kortenberg.

G. PIETERS is docent aan de Katholieke Universiteit Leuven en is als diensthoofd gedragstherapie verbonden aan het UPC van de KUL, campus Kortenberg.

Correspondentieadres: prof.dr. G. Pieters, UPC Katholieke Universiteit Leuven St-Jozef, Leuvensesteenweg 517, B-3070 Kortenberg, België.

E-mail: guido.pieters@med.kuleuven.be.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-7-2008.

## SUMMARY

Are patients in randomised controlled trials of psychotherapy representative for clinical practice? – K. Vanwezer, G. Pieters –

**BACKGROUND** In the debate about evidence-based psychotherapy it is often assumed that randomised controlled trials (RCT's) have a limited generalisability. Among the reasons for this assumption are the strict exclusion criteria which rule out patients with comorbidity or multiple diagnoses.

**AIM** To investigate whether these strict exclusion criteria do effect the generalisability of RCT's.

**METHOD** Narrative overview of the research literature on psychotherapy.

**RESULTS** We found that the exclusion criteria in fact have less effect than expected on the generalisability.

**CONCLUSION** Most patients from clinical practice can indeed be included in a RCT. Recent RCT's also include many patients with comorbidity.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)3, 183-187]

**KEY WORDS** exclusion criteria, generalisability, randomised controlled trials