

Cognitieve therapie en interpersoonlijke psychotherapie voor depressie: hoe werken ze, hoe lang en voor wie?

L.H.J.M. LEMMENS, S.C. VAN BRONSWIJK, F. PEETERS, A. ARNTZ, A. ROEFS, S.D. HOLLON, R.J. DERUBEIS, M.J.H. HUIBERS

- ACHTERGROND** Hoewel de effectiviteit van cognitieve therapie (CT) en interpersoonlijke psychotherapie (IPT) voor depressie overtuigend is aangetoond, is er weinig bekend over hoe, hoelang, en voor wie ze werken.
- DOEL** Overzicht geven van resultaten van een grote gerandomiseerde behandelstudie naar de (differentiële) effecten en werkingsmechanismen van CT en IPT voor depressie.
- METHODE** 182 volwassenen met een depressie werden willekeurig toegewezen aan CT (n = 76), IPT (n = 75), of een wachtlijstcontroleconditie (n = 31). Primaire uitkomstmaat was ernst van depressie (BDI-II). Daarnaast werden kwaliteit van leven, sociaal en algemeen psychologisch functioneren en diverse potentiële werkingsmechanismen gemeten. Interventies werden vergeleken aan het einde van de behandeling en tot 17 maanden follow-up.
- RESULTATEN** CT en IPT waren effectiever dan wachtlijst, maar lieten, zowel in de acute fase als daarna, gemiddeld gezien geen statistisch significante en klinisch relevante verschillen zien ten opzichte van elkaar. Wel vonden we aanwijzingen dat therapeutische verandering bij beide interventies mogelijk op een andere manier tot stand komt, en zagen we dat het voor veel patiënten wel degelijk uitmaakte welke behandeling zij kregen. Het empirisch fundament voor werkingsmechanismen werd niet gelegd.
- CONCLUSIE** (Langetermijn)effecten van CT en IPT verschillen niet significant van elkaar. Het veld kan profiteren van optimalisering van onderzoeksmethoden om mechanismen in kaart te brengen en van ontwikkelingen op het gebied van personalized medicine.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)10, 710-719

TREFWOORDEN behandeltoewijzing, behandeluitkomsten, depressie, personalized medicine, psychotherapie, werkingsmechanismen



ARTIKEL



Depressie is een ernstig en veelvoorkomend gezondheidsprobleem met grote consequenties op persoonlijk, klinisch en maatschappelijk gebied. Om de ziektelast van depressie te reduceren is het belangrijk dat patiënten adequaat behandeld worden. Zowel cognitieve therapie (CT) als interpersoonlijke psychotherapie (IPT) is effectief gebleken in het verminderen van depressieve klachten (Cuijpers e.a. 2013a; 2016). Acute behandelresultaten doen niet onder voor die van antidepressiva (Cuijpers e.a. 2013b) en beide interventies behoren momenteel tot de aanbevolen zorg voor depressie in Nederland (Spijker e.a. 2013). Tegelijkertijd

is er ruimte voor verbetering: zo is het behandelresultaat voor 4 op de 10 patiënten voorsnog ontoereikend (Cuijpers e.a. 2014), en zelfs wanneer de depressie in de acute fase succesvol behandeld wordt, is de kans op terugval groot (Burcusa & Iacono 2007).

Om therapieën te kunnen verbeteren is het allereerst belangrijk om ze goed te begrijpen. Hoewel de kennis over deze behandelingen de afgelopen decennia sterk is toegenomen, zijn er nog veel onbeantwoorde vragen. Zo is bijvoorbeeld nog niet duidelijk of het effect van één van beide behandelingen superieur is aan het effect van de ander,

vooral op de langere termijn. Ook weten we nog maar weinig over het patroon waarin therapeutische verandering plaatsvindt en over de werkingsmechanismen die hieraan ten grondslag liggen. Bovendien zijn (persoonspecifieke) factoren die (differentiële) therapie-uitkomsten voorspellen en beïnvloeden nog veelal onbekend.

Deze vragen vormden de aanleiding voor de gerandomiseerde behandelstudie naar de klinische effecten en werkingsmechanismen van individuele CT vs. IPT voor depressie die onze onderzoeksgroep de afgelopen jaren heeft uitgevoerd (STEPD-studie). In dit overzichtsartikel vatten we de belangrijkste bevindingen van deze studie samen.

METHODE

Deelnemers

Deelnemers ($n = 182$, 66% vrouw, gemiddelde leeftijd 41,2 jaar) werden geworven tijdens reguliere intakes bij RIAGG Maastricht. Bij alle deelnemers was een depressie vastgesteld als primaire diagnose. Exclusiecriteria waren: bipolaire of chronische depressie (episode > 5 jaar), acute suïcidaliteit, (indicatie voor) farmacotherapie, gelijktijdige psychologische behandeling voor een ander probleem, middelenmisbruik of -afhankelijkheid, en mentale retardatie ($IQ < 80$). Deelnemers tekenden een toestemmingsverklaring en ondertekenden een uitgebreide *baselinemeting*. Ook werden bij iedereen de gestructureerde klinische interviews voor DSM-5 I- en -5 2-stoornissen (SCID-I en SCID-II) afgenomen om de depressiediagnose te bevestigen en eventuele comorbiditeit in kaart te brengen.

Vervolgens werden deelnemers door middel van loting toegewezen aan één van drie onderzoekscondities: a. CT ($n = 76$), b. IPT ($n = 75$) of c. een wachtlijstcontroleconditie van 2 maanden gevolgd door behandeling naar keuze ($n = 31$). Er waren geen relevante baselineverschillen tussen de behandelcondities (CT/IPT) en de wachtlijstconditie. Wel zagen we (non-significante) baselineverschillen tussen CT en IPT wat betreft ernst van depressie en kwaliteit van leven. Waar nodig werd hiervoor gecontroleerd in de analyses (zie Lemmens e.a. 2015).

Behandelingen

Behandelingen werden uitgevoerd volgens standaardprotocollen. Het CT-protocol was gebaseerd op het protocol van Beck e.a. (1979). Het IPT-protocol volgde de richtlijnen van Klerman e.a. (1984). De behandeling bestond – afhankelijk van de vorderingen van individuele deelnemers – uit 16 tot 20 individuele sessies van 45 minuten ($M: 17$; $SD: 2,9$). Sessies werden wekelijks aangeboden, maar het protocol bood de mogelijkheid om de sessiefrequentie in de afrondingsfase te verlagen. Voorafgaand aan de studie ontvingen therapeuten (5 voor elke interventie) aanvullende training

AUTEURS

LOTTE LEMMENS, universitair docent, Universiteit Maastricht, en therapeut.

SUZANNE VAN BRONSWIJK, promovendus, Universiteit Maastricht, en psychiater.

FRENK PEETERS, hoogleraar Klinische Psychologie, Universiteit Maastricht, en psychiater.

ARNOUD ARNTZ, hoogleraar Klinische psychologie, Universiteit van Amsterdam, en klinisch psycholoog, PsyQ, Amsterdam.

ANNE ROEFS, hoogleraar Psychologie en Neurowetenschappen van abnormaal eetgedrag, Universiteit Maastricht.

STEVEN HOLLON, hoogleraar Psychologie en Psychiatrie, Vanderbilt University, Nashville (VS).

ROBERT DERUBEIS, hoogleraar Psychologie, University of Pennsylvania, Philadelphia (VS), en Vrije Universiteit Amsterdam.

MARCUS HUIBERS, hoogleraar Klinische Psychologie en Experimentele Psychotherapie, Vrije Universiteit Amsterdam, en University of Pennsylvania, Philadelphia (VS) en psychotherapeut, NPI, Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Lotte Lemmens, Universiteit Maastricht, Faculteit der Psychologie en Neurowetenschappen, afd. Klinisch Psychologische Wetenschappen, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

E-mail: Lotte.Lemmens@Maastrichtuniversity.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd geaccepteerd voor publicatie op 14-5-2019.

door experts in het veld. Gedurende de onderzoeksperiode consulteerden therapeuten elkaar in tweewekelijkse intervisiebijeenkomsten waarbij ook de onderzoekers aanwezig waren. Alle behandel sessies werden vastgelegd op video. Een willekeurige selectie van deze opnames ($n = 106$) werd door onafhankelijke beoordelaars bekeken en beoordeeld op kwaliteit en modelgetrouwheid. De kwaliteit van behandeling werd beoordeeld als goed tot uitmuntend, en behandeluitval was laag (17%).

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat was de ernst van de depressie, vastgesteld met de *Beck Depressie Vragenlijst-II* (BDI-II) en, tijdens de follow-upfase, met een retrospectief klachteninterview (LIFE-interview). Secundaire klinische uitkomstmaten waren onder meer algemene psychische klachten

(BSI), sociaal functioneren (WSAS) en kwaliteit van leven (RAND-36, EuroQol). Ook werden diverse potentiële werkingsmechanismen gemeten. Zo waren we onder andere geïnteresseerd in de rol van disfunctionele attitudes (DAS-A-NL), interpersoonlijk functioneren (IIF), zelfbeeld (SLSC-R), rumineren (RRS-NL) en de kwaliteit van de therapeutische relatie (WAI-O-S). Parallel aan deze uitkomstmaten werd informatie verzameld over de kosteneffectiviteit en kostenutiliteit (dit laatste vormt geen onderdeel van dit artikel). Details over de gebruikte meetinstrumenten zijn te vinden in Lemmens e.a. (2011; 2015; 2017).

Procedure

Deelnemers werden in totaal 2 jaar gevolgd: 7 maanden tijdens hun behandeling (maand 0-7; behandelfase), en 17 maanden daarna (maand 7-24; naturalistische follow-upfase). De belangrijkste meetmomenten voor de behandelcondities (CT/IPT) waren 0, 3, 7, 9, 12 en 24 maanden. Deze metingen werden afgerond door respectievelijk 100%, 98%, 89%, 85%, 85%, en 81% van de deelnemers. De ernst van depressie (BDI-II) werd daarnaast ook gemeten op 2, 8, 10 en 11 maanden en voorafgaand aan elke therapieessie. Het LIFE-interview werd afgenomen op 24 maanden en bracht het verloop van depressie tussen 12 en 24 maanden in kaart (zie **FIGUUR 1**).

Om de kwaliteit van de therapeutische relatie te bepalen, selecteerden we voor elke patiënt opnames van 3 therapieessies. Deze sessies werden bekeken en beoordeeld door onafhankelijke beoordelaars. Om ervoor te zorgen dat de data vergeleken konden worden met de data van de zelfrapportagematen, selecteerden we de sessies die het dichtst bij meetmomenten baseline, 3 maanden en 7 maanden lagen. Vanwege de wachttijd van 2 maanden duurde het onderzoek voor deelnemers in de wachtlijstconditie 26 maanden. De belangrijkste meetmomenten voor de

wachtlijstcontroleconditie waren baseline en 2 maanden. Deze werden afgerond door respectievelijk 100% en 97% van de deelnemers.

Het studieprotocol werd goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van de Universiteit van Maastricht en de studie is geregistreerd in het Nederlandse Trial Register (ISRCTN67561918). Meer informatie over de studieopzet, kenmerken van de studiepopulatie, procedures, meetinstrumenten, (kwaliteit van de) interventies, en statistische analysemethoden is elders te vinden (Lemmens e.a. 2011; 2015; 2016; 2017; 2019; Huibers e.a. 2015; van Bronswijk e.a. 2018ab; 2019).

RESULTATEN

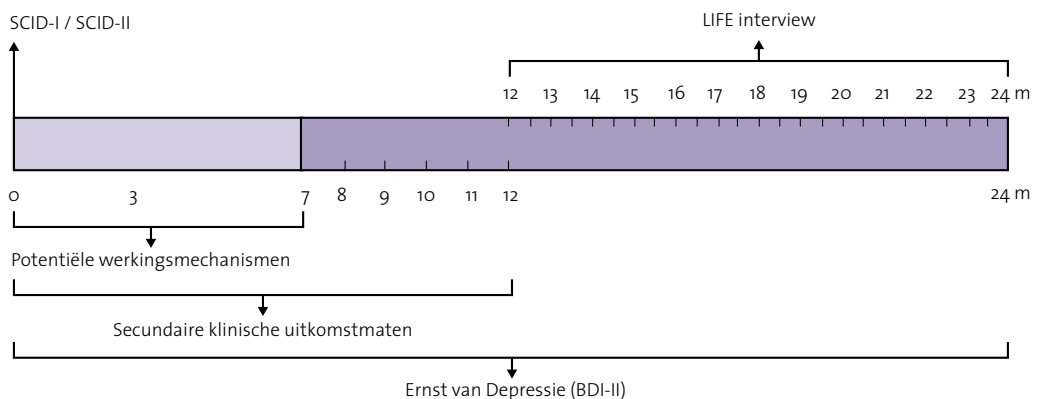
CT versus IPT: effectiviteit

Om zicht te krijgen op de effectiviteit van beide behandelingsonderzoeken we allereerst of het effect van behandeling na 2 maanden groter was dan het effect in de wachtlijstconditie. Daarna bekeken we of één van beide interventies (CT of IPT) effectiever was in het reduceren van depressieve klachten en op een set secundaire uitkomstmaten. De interventies werden vergeleken aan het einde van de behandeling (7 maanden) en tot 17 maanden na afronden van de therapie.

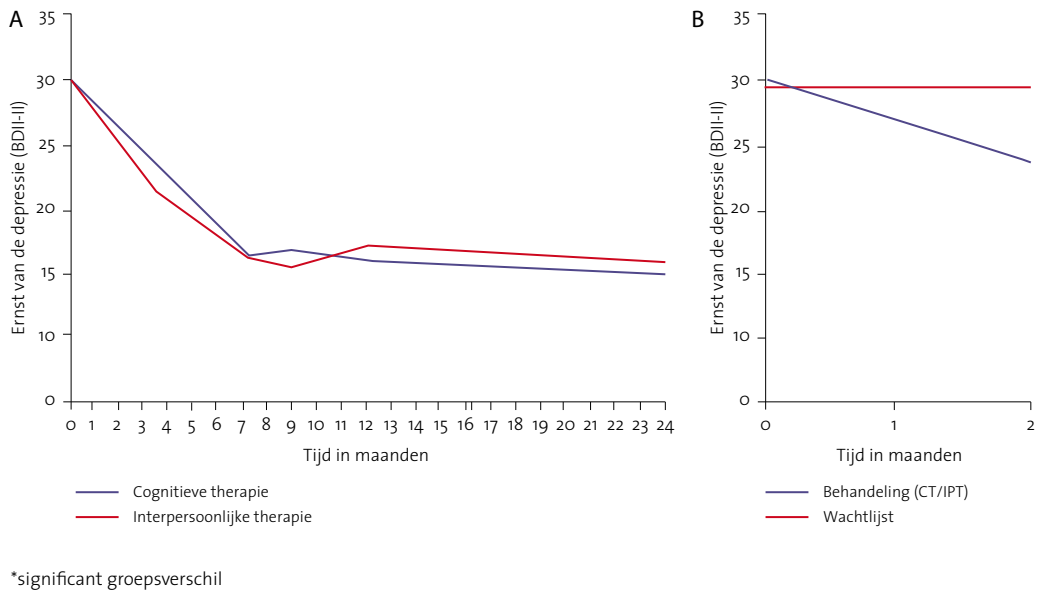
ACUTE BEHANDELRESULTATEN

Tijdens de behandeling (maand 0-7) werden in beide condities vergelijkbare statistisch significante en klinische relevante verbeteringen van zelfgerapporteerde depressieve klachten waargenomen. De gemiddelde BDI-II-score nam af met 50%; van 29 (ernstige depressie) op baseline tot 14 (lichte depressie) aan het einde van de behandeling (pre-posteffectgrootte Cohens $d = 1,72$). Een grafische weergave van het beloop van depressiescores per conditie

FIGUUR 1 Studieopzet: overzicht van de belangrijkste meetmomenten in de actieve condities (CT en IPT)



FIGUUR 2 Beloop van depressie: (a) depressiescores (BDI-II) tijdens de behandeling (0-7 maanden) en gedurende de follow-up (7-24 maanden) voor cognitieve therapie (CT) en interpersoonlijke psychotherapie (IPT); (b) gemiddelde BDI-II-scores op baseline en na 2 maanden voor de actieve condities (CT/IPT) en de wachtlijstcontroleconditie (WLC)



is te vinden in **FIGUUR 2A**. Bij twee derde (67,5%) van de deelnemers werd aan het einde van de behandeling een behandelrepons vastgesteld (minimaal 9 punten verbetering op de BDI-II tijdens de behandeling) en 34% van de patiënten voldeed aan de criteria voor remissie (BDI-II-eindscore < 10). De effecten van de behandelcondities CT en IPT na 2 maanden waren groter dan die in de wachtlijstconditie (zie **FIGUUR 2B**). Hiermee werd uitgesloten dat de geobserveerde verandering in de behandelcondities louter het resultaat was van het natuurlijk beloop van depressie. Naast verbetering in depressieve klachten rapporteerden patiënten gedurende de behandeling ook aanzienlijke verbeteringen in kwaliteit van leven, algemene psychische klachten en sociaal functioneren (pre-posteffectgrootte Cohens d variërend van 0,68 tot 1,01; geen significante verschillen tussen CT en IPT). Geobserveerde verbeteringen bleven stabiel tot 5 maanden follow-up, met uitzondering van het niveau van algemene psychische klachten, dat nog verder verbeterde.

LANGETERMIJNEFFECTEN

Analyse van de BDI-II-data in de follow-upfase (BDI-II 7-24 maanden; Lemmens e.a. 2015; 2019) liet zien dat de symptoomreductie die verkregen was tijdens de behandeling, in beide condities, gemiddeld gezien werd vastgehouden (zie **FIGUUR 2A**). Ruim twee derde van de patiënten die een respons vertoonden tijdens de behandeling (n = 85), liet geen terugval zien op de BDI-II gedurende de follow-upperiode.

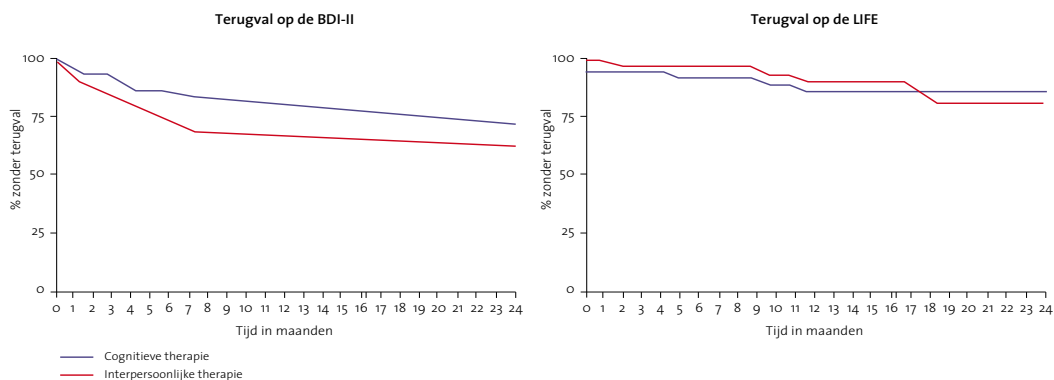
Terugvalcijfers uitgedrukt in categorieën van depressie (LIFE) waren nog lager. Survivalanalyses gestratificeerd voor condities zijn te vinden in **FIGUUR 3**. Er waren wederom geen significante verschillen tussen CT en IPT. In een vervolganalyse (van Bronswijk e.a. 2019) werden drie risicofactoren voor terugval geïdentificeerd: ernst van depressie aan het einde van de behandeling, en (eveneens aan het einde van de interventie gemeten) mate van hopeloosheid en zelfbeeld.

CT of IPT: wat werkt voor wie?

Ook al vonden we gemiddeld gezien geen significante verschillen tussen de behandelcondities, zijn er mogelijk wel bepaalde (subgroepen van) patiënten voor wie de ene behandeling duidelijk beter werkt dan de andere. Om hier zicht op te krijgen onderzochten we de associaties tussen baselinekenmerken van deelnemende patiënten en hun behandeluitkomsten.

Allereerst keken we naar de ernst van depressie op baseline, een veelbesproken factor van differentiële behandeluitkomst die in eerder onderzoek tegenstrijdige resultaten heeft opgeleverd. Zo werd in één studie gevonden dat mensen met een ernstige depressie (BDI-II > 29) het beste behandeld kunnen worden met IPT (Elkin e.a. 1989), terwijl uit een andere studie naar voren kwam dat deze groep juist meer baat zou hebben bij CT (Luty e.a. 2007). In onze studie vonden we echter geen modererend effect van baseline-ernst (Lemmens e.a. 2015).

FIGUUR 3 Cumulatief percentage patiënten met respons, zonder terugval tijdens de follow-up; aparte figuren voor terugval op de BDI-II (links; n = 85); en de LIFE (rechts; n = 65), weergegeven per conditie. Er waren geen significante groepsverschillen



Omdat depressie een aandoening is met hoge comorbiditeit, van in het bijzonder angst- en persoonlijkheidsproblematiek, onderzochten we ook het (differentiële) effect van op baseline aanwezige comorbide angst- en persoonlijkheidsproblematiek op de behandeluitkomst (van Bronswijk e.a. 2018ab). We keken daarbij zowel naar diagnoses als naar symptomen/trekken.

Comorbide angstproblematiek (zowel in termen van diagnoses als symptomen) was geassocieerd met betere acute behandelresultaten in CT. Dit differentiële effect verdween echter in de maanden na afronding van de therapie. Daarnaast hadden deelnemers met een angststoornis een grotere kans op vroegtijdige uitval tijdens de behandeling.

De aanwezigheid van een comorbide persoonlijkheidsstoornis had geen negatief effect op de behandeluitkomst van beide therapieën. Wanneer we keken naar persoonlijkheidstrekken, vonden we dat deelnemers met verhoogde cluster A/B-trekken betere behandelresultaten lieten zien in CT ten opzichte van IPT.

In een andere analyse, waarin we meerdere baselinekenmerken tegelijk en ten opzichte van elkaar onderzochten (Huibers e.a. 2015), identificeerden we 5 predictors (algemene voorspellers van behandeluitkomst) en 6 moderators (voorspellers van een differentieel therapie-effect), die we vervolgens combineerden om tot een gepersonaliseerd behandeladvies te komen.

We gebruikten hiervoor de *Personalized Advantage Index* (PAI), een (gewogen) statistisch algoritme (DeRubeis e.a. 2014), waarmee voor individuele patiënten voorspeld kan worden welke therapie voor hen het beste resultaat zal geven. De PAI rekent op basis van baselinekenmerken voor elke patiënt (retrospectief) uit wat het voorspelde effect is in elk van de onderzochte interventies. Het verschil in

resultaat (in ons geval het verschil in voorspelde BDI-II-score aan het einde van de behandeling in CT t.o.v. IPT) is de zogenaamde PAI-score. Voor iemand met een lage PAI maakt het dus in feite niet zoveel uit welke behandeling hij/zij krijgt. Voor iemand met een hoge PAI-score is dit juist wel heel relevant.

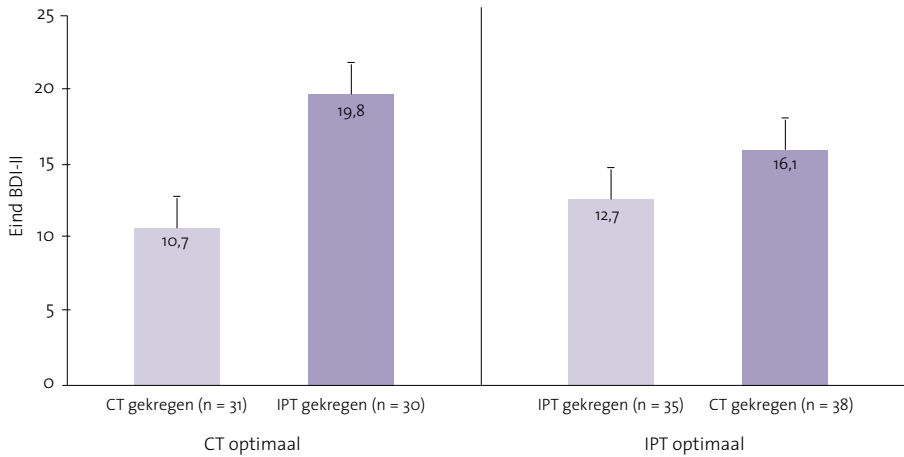
Voor de meerderheid van onze deelnemers (63%) vonden we een klinisch relevant verschil in behandeluitkomst (PAI > 5) tussen de twee condities, waardoor we voor deze deelnemers konden bepalen wat hun optimale therapie zou zijn geweest. De gemiddelde PAI-score bedroeg 8,9 punten op de BDI-II. Daarna vergeleken we de BDI-II-eindscores van patiënten die door randomisatie waren toegewezen aan de voor hen voorspelde optimale behandeling met scores van degenen die door randomisatie in de voor hen non-optimale conditie terechtgekomen waren. We zagen dat de eerste groep na afloop van de behandeling veel minder depressief was dan de tweede (gemiddelde BDI-II-score van 11,8 in de optimale vs. 17,8 in de non-optimale groep; effectgrootte van het verschil = 0,51). Dit effect was terug te zien in beide condities, maar was het grootst bij CT (zie FIGUUR 4).

CT en IPT: hoe werken ze?

Naast een betere behandeltoewijzing kan ook inzicht in werkingsmechanismen bijdragen aan het verbeteren van behandeluitkomsten. Kennis over de actieve ingrediënten van therapie maakt het namelijk mogelijk om therapeutische technieken en interventies gericht in te zetten waardoor behandelresultaten geoptimaliseerd kunnen worden.

De psychologische processen waarvan men veronderstelt dat ze therapeutische verandering teweegbrengen, worden in onderzoek vaak vertegenwoordigd door zogenaamde

FIGUUR 4 *Personalized Advantage Index (PAI)*. BDI-II-depressiescores aan het einde van de behandeling (7 maanden) van patiënten die door randomisatie waren toegewezen aan hun voorspelde optimale behandeling, vs. degenen die werden toegewezen aan de voor hen niet-optimale behandeling, apart voor CT en IPT



mediatoren. Een mediator is een variabele die (statistisch) verklaart waarom en hoe een behandeling effect heeft op de uitkomstmaat, en kan gezien worden als een aanwijzing voor een mechanisme. Naast een sterke statistische associatie dient ook te worden aangetoond dat verandering in de mediator voorafgaat aan verandering in de uitkomst (een temporeel verband). Om een duidelijk beeld te krijgen van de temporele relatie tussen behandeling, mediator en uitkomst is het belangrijk dat men zowel de kandidaat-mediator als de uitkomstmaat op verschillende momenten tijdens de behandeling meet.

Volgens hun respectievelijke theoretische modellen zijn verschillende processen verantwoordelijk voor verandering in CT en IPT. De cognitieve theorie veronderstelt dat depressie afneemt wanneer de functie, inhoud en structuur van de cognities en schema's die geassocieerd zijn met negatief affect veranderen (Beck e.a. 1979). Bij IPT neemt men aan dat verbetering van het interpersoonlijk functioneren cruciaal is voor symptoomverandering (Klerman e.a. 1984).

Lijnrecht tegenover het idee dat therapieën werken vanwege therapiespecifieke factoren staat het idee dat men therapeutische verandering het beste kan verklaren door factoren die alle interventies gemeen hebben, de zogenaamde non-specifieke therapiefactoren (Wampold 2015). Het empirische fundament voor deze ideeën is echter nog niet gelegd.

Om een bijdrage te leveren aan het vraagstuk van werkingsmechanismen onderzochten we de rol van 5 (therapiespecifieke en non-specifieke) kandidaat-mediators: disfunctionele attitudes (opgenomen als therapiespecifieke factor voor CT), interpersoonlijk functioneren (opge-

nomen als therapiespecifieke factor voor IPT), rumineren, zelfbeeld en de kwaliteit van de therapeutische relatie (Lemmens e.a. 2017). We onderzochten veranderingen in de 5 kandidaat-mediators gedurende de behandeling en bekeken of er verschillen waren tussen CT en IPT. Daarna onderzochten we of verandering in procesmaten samenhang met verandering in depressie. We exploreerden hierbij zowel concurrente als temporele relaties. Tot slot testten we of de in de theorie geformuleerde procesmaten de relatie tussen behandeltype en uitkomst (temporeel) medieerden.

Gedurende de behandeling veranderden scores op alle 5 de onderzochte kandidaat-mediators in de verwachte richting: afname van disfunctionele attitudes, interpersoonlijke problemen, en ruminatie, en verbetering van zelfbeeld en kwaliteit van de therapeutische relatie. De verandering in processen was echter kleiner dan verandering in depressieve klachten (pre-posteffectgrootte Cohens d variërend van 0,39 tot 0,98, terwijl dat voor depressie 1,72 was) en trad vooral op in de tweede helft van de behandeling. We vonden geen verschillen tussen CT en IPT, ook niet op de therapiespecifieke factoren. Veranderingen in depressie en gelijktijdige veranderingen in de veronderstelde mechanismes waren sterk gecorreleerd. We vonden echter geen bewijs voor temporele mediatie. Ondanks een weloverwogen temporele onderzoeksoptzet, een zorgvuldige selectie van potentiële procesmaten en meetinstrumenten en het gebruik van innovatieve statistische analysemethoden, is het dus niet gelukt om de verschillende theoretische modellen van verandering te onderbouwen met empirisch bewijs.

Hoewel CT en IPT aan het einde van de behandeling vergelijkbare veranderingen hadden gebracht op zowel klinische uitkomstmaten als op procesmaten, hebben we diverse aanwijzingen gevonden dat deze veranderingen mogelijk op een andere manier tot stand zijn gekomen. Zo vonden we bijvoorbeeld veel meer *sudden gains* – grote en stabiele positieve symptoomveranderingen die plaatsvinden tussen twee opeenvolgende sessies – bij CT (42,2%) dan bij IPT (24,5%; Lemmens e.a. 2016). Het feit dat CT en IPT ondanks een vergelijkbaar behandelresultaat verschillen laten zien wat betreft de frequentie van *sudden gains* kan een aanwijzing zijn voor verschillende patronen van symptoomverbetering.

Ook de identificatie van diverse moderators (Huibers e.a. 2015 van Bronswijk e.a. 2018ab) wijst mogelijk op verschillende paden van verandering. Zoals gesteld door Kazdin (2007) wijzen ook moderators namelijk op de aanwezigheid van verschillende werkingsmechanismen. Want wanneer mensen met en zonder somatische klachten (moderator) bijvoorbeeld een ander effect laten zien bij twee verschillende behandelingen, dan moet er een reden zijn waarom dat zo is. Toekomstig onderzoek zal hier meer duidelijkheid over moeten geven.

DISCUSSIE

In deze behandelstudie onderzochten we de (differentiële) klinische effecten en werkingsmechanismen van individuele CT en IPT voor depressie. Onze studie is de eerste gerandomiseerde vergelijking van CT en IPT waarin ook een wachtlijstcontroleconditie is opgenomen, en waarin effecten van beide interventies werden onderzocht tot 17 maanden na afronding van de behandeling. Dit laatste is vooral voor IPT relevant, omdat de langetermijneffecten van deze behandeling nog niet bekend waren. Onze temporele onderzoeksopzet, waarin we herhaalde metingen van zowel klinische uitkomstmaten, diverse potentiële moderators en van (specifieke en non-specifieke) kandidaat-mediators van CT en IPT opnamen, bood ons de kans om individuele behandel-effecten, mediërende effecten en temporele relaties te onderzoeken. Hierdoor waren we in staat eerder onderzoek op het gebied van mechanismen en behandeltoewijzing uit te breiden. Door onze studie uit te voeren in een reguliere ggz-instelling waar therapeuten getraind en gevolgd werden, is zowel de kwaliteit als de generaliseerbaarheid van de studie in acht genomen.

Implicaties en aanbevelingen

Op basis van onze bevindingen komen we tot de volgende conclusies en aanbevelingen:

- De huidige psychotherapeutische standaardzorg voor depressie in Nederland is effectief voor de meerderheid

van de patiënten, zowel in de acute fase als daarna. CT en IPT zijn effectiever dan een wachtlijstcontroleconditie, maar laten gemiddeld geen significante verschillen zien ten opzichte van elkaar, ook niet op therapie-specifieke uitkomstmaten. Wel zijn er aanwijzingen dat de manier waarop therapeutische verandering tot stand komt anders is voor CT dan voor IPT.

- Beide interventies kunnen aangeboden worden over de gehele range van depressie, zonder speciale voorkeur voor patiënten met een ernstige depressie. Ook de aanwezigheid van een comorbide persoonlijkheidsstoornis had geen negatief effect op de behandeluitkomst. Wanneer er sprake is van comorbide angstproblematiek (diagnose/symptomen) lijkt een keuze voor CT te rechtvaardigen vanwege de gunstigere acute behandelresultaten. Bij beide behandelvormen dienen klinici zich echter bewust te zijn van een verhoogd risico op uitval bij patiënten met een comorbide angststoornis.
- CT en IPT grijpen in op meer dan depressieve klachten alleen, al waren veranderingen in secundaire klinische uitkomstmaten en procesmaten kleiner dan veranderingen in symptomen, en traden ze – in tegenstelling tot verandering in depressieve klachten – pas relatief laat op. Hoewel niet geheel onverwacht (beide behandelingen richten zich immers voornamelijk op symptomen, en het kost nu eenmaal tijd om processen geassocieerd met depressie te veranderen), bieden deze bevindingen geen ondersteuning voor het idee dat verandering in veronderstelde werkingsmechanismen noodzakelijk is voor symptoomverandering. Dit werd onderstreept door de resultaten van onze mediatieanalyses waarin we geen bewijs vonden voor temporele mediatie.
- Patiënten die tijdens de behandeling opknapten met IPT vielen tijdens de follow-upfase niet significant vaker terug dan patiënten die succesvol behandeld waren met CT, al was er een trend ten faveure van CT observeerbaar. Aangezien voor CT herhaaldelijk is aangetoond dat de interventie een profylactische werking heeft, wijzen onze resultaten erop dat dit mogelijk ook het geval is voor IPT.
- Hoewel de interventies gemiddeld gezien niet verschillen wat betreft effectiviteit, maakte het voor een groot deel van de patiënten wel degelijk uit welke behandeling ze kregen. Hoewel de bruikbaarheid van de PAT nog moet worden onderzocht in prospectieve studies, lijkt het een veelbelovende methode te zijn die kan bijdragen aan gepersonaliseerde behandelselectie. Ook persoonlijkheidstrekken en angstproblematiek zouden, indien de betreffende bevindingen gerepliceerd kunnen worden, mogelijk een leidraad kunnen zijn voor specifieke behandelindicaties.

Beperkingen

Een belangrijke vraag die overblijft, is waarom we maar zo weinig empirisch bewijs hebben kunnen vinden voor de theoretische modellen van verandering. Er zijn hiervoor diverse verklaringen mogelijk, waaronder de mogelijkheid: 1. dat we te maken hadden met een powerprobleem, 2. dat theorieën niet kloppen, of 3. dat onze studieopzet (o.a. het aantal meetmomenten) niet voldeed. Hoewel deze laatstgenoemde verklaring momenteel het meest aannemelijk lijkt (zie Lemmens e.a. 2017), sluiten we niet uit dat theorieën in de toekomst aangepast moeten worden.

Vervolgstappen

Uit onze studie blijkt het belang van verder onderzoek naar (differentiële) behandelresultaten. De bevinding dat een deel van de verandering pas relatief laat in de behandeling optrad, wijst erop dat patiënten in de beginfase mogelijk zouden kunnen profiteren van een intensievere behandeling. Momenteel onderzoeken we in een nieuwe RCT of het verhogen van de sessiefrequentie in het eerste deel van de behandeling leidt tot betere uitkomsten bij CT en IPT (Bruijniks e.a. 2015). De eerste resultaten worden op korte termijn verwacht.

Verder is het niet alleen belangrijk om te kunnen voorspellen welke behandeling het beste resultaat geeft aan het einde van de therapie, maar is het tevens relevant om te weten wat het advies zou zijn wanneer ook het lange-termijnbeloop van depressie zou worden meegenomen (en om te weten of dit advies overlapt). We bekijken daarom momenteel de langetermijn-PAI-voorspellingen binnen de door ons onderzochte groep.


CONCLUSIE

Hoewel de aandacht voor psychotherapie(proces)onderzoek de afgelopen jaren sterk is toegenomen, en we steeds meer weten over hoe, hoe lang en voor wie psychotherapie werkt, blijven definitieve antwoorden vooralsnog uit.

Psychotherapie is een complex en veelzijdig fenomeen dat mogelijk werkt door een samenspel tussen diverse (therapiespecifieke en non-specifieke) factoren op verschillende niveaus (fysiologisch, affectief, gedragsmatig en cognitief). Bovendien zijn er steeds meer aanwijzingen dat effecten en werkingsmechanismen variëren over tijd en tussen specifieke (subgroepen van) patiënten.

Psychotherapeutische verandering lijkt daarom te complex om te verklaren met de relatiefsimpele onderzoeksopzetten die tot nu toe gebruikt zijn en met analyses waarbij vooral naar groepsgemiddeldes wordt gekeken. Dat klinkt wellicht teleurstellend, maar het maakt het wel een stuk gemakkelijker te begrijpen waarom we na jaren van onderzoek nog steeds geen definitieve antwoorden hebben.

Dit betekent echter niet dat onderzoek tot nu toe niet zinvol is geweest. De laatste jaren zijn er grote stappen gezet, zowel wat betreft theoretische consensus over hoe psychotherapie(proces)onderzoek het beste uitgevoerd kan worden, als de methodologische kwaliteit van studies en de mogelijkheden van statistische analysemethoden. Dit geeft richting aan vervolgonderzoek. Kort gezegd zou het veld kunnen profiteren van verdere verfijning van (experimentele) onderzoeksmethoden om mechanismen in kaart te brengen, nieuwe ontwikkelingen in theorievorming en vooruitgang op het gebied van gepersonaliseerde zorg. Op deze manier kan uiteindelijk het wetenschappelijk fundament gelegd worden voor een individuele behandeling op maat.

 Deze studie werd gefinancierd door de Academische RIAGG Maastricht, en het Onderzoeksinstituut Experimentele Psychopathologie (EPP). Onderzoeksassistenten Annie Raven en Annie Hendriks hielpen bij de uitvoering van dit onderzoek. Zonder de deelnemende patiënten en therapeuten van RIAGG Maastricht was dit onderzoek niet mogelijk geweest.

LITERATUUR

- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Cognitive therapy of depression. New York: Guilford Press; 1979.
- Bronswijk van SC, Lemmens LHJM, Huibers MJH, Arntz A, Peeters FPML. The influence of comorbid anxiety on the effectiveness of cognitive therapy and interpersonal psychotherapy for major depressive disorder. *J Affect Disord* 2018a; 232: 52-60.
- Bronswijk van SC, Lemmens LHJM, Keefe JR, Huibers MJH, DeRubeis RJ, Peeters FPML. A prognostic index for long-term outcomes after successful acute phase cognitive therapy and interpersonal psychotherapy for major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2019; 36: 252-61.
- Bronswijk van SC, Lemmens LHJM, Viechtbauer W, Huibers MJH, Arntz A, Peeters FPML. The impact of personality disorder pathology on the effectiveness of cognitive therapy and interpersonal psychotherapy for major depressive disorder. *J Affect Disord* 2018; 225: 530-8.
- Buijnicks SJE, Bosmans J, Peeters FPML, Hollon SD, van Oppen P, van den Boogaard M, e.a. Frequency and change mechanisms of psychotherapy among depressed patients: study protocol for a multicenter randomized trial comparing twice-weekly versus once-weekly sessions of CBT and IPT. *BMC Psychiatry* 2015; 15: 137.
- Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev* 2007; 27: 959-85.
- Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS. A meta-analysis of cognitive behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Can J Psychiatry* 2013a; 58: 376-85.
- Cuijpers P, Donker T, Weissman MM, Ravitz P, Cristea IA. Interpersonal psychotherapy for mental health problems: a comprehensive meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 680-7.
- Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E, Andersson G, Hollon SD, van Straten A. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2014; 159: 118-26.
- Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry* 2013b; 12: 137-48.
- DeRubeis RJ, Cohen ZD, Forand NR, Fournier JC, Gelfand LA, Lorenzo-Luaces L. The Personalized Advantage Index: translating research on prediction into individualized treatment recommendations. A demonstration. *PLoS ONE* 2014; 9: e83875.
- Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD. NIMH TDCRP: General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 971-82.
- Huibers MJH, Cohen ZD, Lemmens LHJM, Arntz A, Peeters FPML, Cuijpers P, e.a. Predicting optimal outcomes in cognitive therapy or interpersonal psychotherapy for depressed individuals using the Personalized Advantage Index approach. *PLoS ONE* 2015; 10: e0140771.
- Kazdin A. Mediators and mechanisms of change in psychotherapy research. *Annu Rev Clin Psychol* 2007; 3: 1-27.
- Klerman GL, Weissman MM, Rounsaville BJ, Chevron ES. Interpersonal psychotherapy for depression. New York: Basis Books; 1984.
- Lemmens LHJM, Arntz A, Peeters FPML, Hollon SD, Roefs A, Huibers MJH. Effectiveness, relapse prevention and mechanisms of change of cognitive therapy vs. interpersonal therapy for depression: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2011; 12: 150-62.
- Lemmens LHJM, Arntz A, Peeters FPML, Hollon SD, Roefs A, Huibers MJH. Clinical effectiveness of cognitive therapy vs. interpersonal psychotherapy for depression: results of a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2015; 45: 2095-110.
- Lemmens LHJM, van Bronswijk SC, Peeters FPML, Arntz A, Hollon SD, Huibers MJH. Long-term outcomes of acute treatment with cognitive therapy vs. interpersonal psychotherapy for adult depression: follow-up of a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2019; 49: 465-73.
- Lemmens LHJM, DeRubeis RJ, Arntz A, Peeters F, Huibers MJH. Sudden gains in cognitive therapy and interpersonal psychotherapy for adult depression. *Behav Res Ther* 2016; 77: 170-6.
- Lemmens LHJM, Galindo-Garre F, Arntz A, Peeters FPML, Hollon SD, DeRubeis RJ, e.a. Exploring mechanisms of change in cognitive therapy and interpersonal psychotherapy for adult depression. *Behav Res Ther* 2017; 94: 81-92.
- Luty SE, Carter JD, McKenzie JM, Rae AM, Frampton CMA, Mulder RT, e.a. Randomised controlled trial of interpersonal psychotherapy and cognitive-behavioural therapy for depression. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 496-502.
- Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, van Vliet IM, Emmelkamp PMG, Hermens MLM, e.a. Multidisciplinaire richtlijn depressie (Derde revisie): Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Utrecht: Trimbos-instituut; 2013.
- Wampold BE. How important are the common factors in psychotherapy? An update. *World Psychiatry* 2015; 14: 270-7.

SUMMARY

Cognitive therapy and interpersonal psychotherapy for major depressive disorder: how do they work, how long, and for whom?

L.H.J.M. LEMMENS, S.C. VAN BRONSWIJK, F. PEETERS, A. ARNTZ, A. ROEFS, S.D. HOLLON, R.J. DERUBEIS, M.J.H. HUIBERS

BACKGROUND Although the effectiveness of cognitive therapy (CT) and interpersonal psychotherapy (IPT) for depression has been well established, little is known about how, how long and for whom they work.

AIM To summarize findings from a large RCT to the (differential) effects and mechanisms of change of CT/IPT for depression.

METHOD 182 adult depressed outpatients were randomized to CT (n = 76), IPT (n = 75), or a two-month wait-list-control condition (n = 31). Primary outcome was depression severity (BDI-II). Other outcomes were quality of life, social and general psychological functioning and various potential process measures. Interventions were compared at the end of treatment, and up to 17 months follow-up.

RESULTS Overall, CT and IPT were both superior to the wait-list, but did not differ significantly from one another. However, the pathway through which therapeutic change occurred appeared to be different for CT and IPT, and many patients were predicted to have a clinically meaningful advantage in one of the two interventions. We did not find empirical support for the theoretical models of change.

CONCLUSION (Long-term) outcomes of CT and IPT appear to not differ significantly. The field would benefit from further refinement of research methods to disentangle mechanisms of change, and from advances in the field of personalized medicine.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)10, 710-719

KEY WORDS depression, mechanisms of change, personalized medicine, psychotherapy, treatment outcomes, treatment selection