

Psychotherapie en/of antidepressiva bij depressie: een gerandomiseerd onderzoek¹

F. DE JONGHE, J. DEKKER, S. KOOL, G. VAN AALST, J. PEEN,
C. GIJSBERS VAN WIJK

ACHTERGROND Veel clinici zijn ervan overtuigd dat voor ambulante patiënten met een depressieve stoornis combinatietherapie (psychotherapie plus antidepressiva) als behandelingsvorm te prefereren is boven farmacotherapie (antidepressiva). Deze opvatting wordt echter niet ondersteund door empirisch onderzoek.

DOELSTELLING Het vergelijken van de aanvaardbaarheid, uitvoerbaarheid en werkzaamheid van farmacotherapie (antidepressiva) met die van combinatietherapie (antidepressiva plus psychotherapie) bij de (ambulante) behandeling van depressie.

METHODE Het in dit artikel beschreven 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-HDRS (Hamilton Depression Rating Scale). Het protocol voor de behandeling met antidepressiva voorziet in 3 achtereenvolgende stappen in geval van intolerantie of onwerkzaamheid: fluoxetine, amitriptyline en moclobemide. De combinatietherapie omvat, naast de farmacotherapie, 16 zittingen kortdurende 'psychodynamische steungevende psychotherapie'.

RESULTATEN Aanvaardbaarheid van de behandeling: na de randomisatie weigerde 32% van de patiënten de voorgestelde farmacotherapie, terwijl 13% de voorgestelde combinatietherapie weigerde. Uitvoerbaarheid van de behandeling: de medicatie werd vóór het einde van de 24e week gestaakt door 40% van de farmacotherapiegroep en door 22% van de combinatietherapiegroep. Werkzaamheid van de behandeling: het gemiddelde succespercentage na 6 maanden was in de farmacotherapiegroep 41,2% en in de combinatietherapiegroep 60,9%.

CONCLUSIE Combinatietherapie is te verkiezen boven farmacotherapie bij de behandeling van ambulante patiënten met een depressieve stoornis.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 4, 237-248]

TREFWOORDEN depressie, combinatietherapie, farmacotherapie, psychotherapie, therapie-effect

Veel clinici zijn ervan overtuigd dat voor ambulante patiënten met een depressieve stoornis combinatietherapie (psychotherapie én farmacotherapie) als behandelingsvorm te prefereren is boven farmacotherapie (antidepressiva). Deze opvatting wordt echter niet ondersteund door

empirisch onderzoek. In een overzichtsartikel van Blom, Jonker, Haffmans e.a. (2000) zijn deze bevindingen onlangs in dit tijdschrift nog eens verwoord. In een overzichtsartikel van de US Department of Health and Human Service (1993) bleek dat zowel antidepressiva als psychothera-

pie werkzame behandelingsmethoden zijn bij ambulante depressieve patiënten en dat de combinatie geen voordelen lijkt te bieden. In een 'mega-analyse' (Thase e.a. 1997) zijn de oorspronkelijke onderzoeksgegevens van 595 patiënten met een ernstige depressieve stoornis, die behandeld werden volgens 6 gestandaardiseerde behandelingsprotocollen, samengevoegd. Deze analyse leverde wél ondersteuning van de wijdverbreide klinische indruk dat combinatietherapie te prefereren is boven psychotherapie of farmacotherapie alleen bij de behandeling van de meer ernstige, recidiverende depressies, maar niet bij de behandeling van minder ernstige depressie. Uit recent onderzoek (Keller e.a. 2000) blijkt dat bij chronische depressies een combinatie van cognitieve gedragstherapie en farmacotherapie tot significant betere resultaten leidt dan elk van de therapieën afzonderlijk. Kortom, klinische indrukken en empirisch onderzoek zijn op dit gebied niet helemaal met elkaar in overeenstemming. Deels kan dit te maken hebben met de methodologische problemen die Blom, Jonker, Hoencamp e.a. (2000) hebben geschetst. Anderzijds kan men stellen dat het op grond van tot op heden onvoldoende gedegen onderzoek, te vroeg is om een definitief oordeel te vellen. In dit artikel wordt verslag gedaan van de resultaten van een gerandomiseerd klinisch onderzoek waarin, bij ambulante patiënten met een depressieve stoornis, de aanvaardbaarheid, uitvoerbaarheid en werkzaamheid van combinatietherapie vergeleken is met die van farmacotherapie.

METHODE

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. Alle patiënten doorliepen een reguliere intakeprocedure bij een (assistent-)psychiater, inclusief somatische anamnese en standaardlaboratoriumonderzoek (waaronder schildklierfunctie). De

patiënten moesten voldoen aan de volgende inclusiecriteria: leeftijd tussen 18 en 60 jaar; een Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score (17 items) van 14 punten of meer; een depressieve episode doormaken volgens DSM-III-R (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, American Psychiatric Association 1987), vastgesteld door de (assistent-)psychiater tijdens de intake met behulp van een 26-item-checklist (De Jonghe 1994). Patiënten met een aanpassingsstoornis met depressieve stemming, een bipolair stoornis of een depressie 'niet anders omschreven' werden uitgesloten. Er werd schriftelijke *informed consent* verkregen.

Patiënten werden uitgesloten op grond van de volgende criteria: te ziek voor deelname; een psycho-organische stoornis; middelenmisbruik; taalbarrière; te onbetrouwbaar voor deelname; fysieke onmogelijkheid tot deelname; (wens tot) zwangerschap; een contra-indicatie voor één van de antidepressiva in het protocol; reeds adequate behandeling gehad met een antidepressivum tijdens de huidige episode; gebruik van andere psychotrope medicatie (met uitzondering van lage doseringen benzodiazepines).

Bij 525 van de 1.759 nieuw geregistreerde poliklinische patiënten (30%) werd bij intake een depressieve stoornis gediagnosticeerd (60% vrouwen). Zes procent voldeed niet aan het leeftijds-criterium, 16% had een HDRS-score lager dan 14 punten, 6% weigerde direct deelname aan het onderzoek en 40% werd op grond van de beschreven exclusiecriteria uitgesloten van het onderzoek. In totaal kwamen 167 patiënten in aanmerking voor het onderzoek.

Meetinstrumenten De beoordeling van de werkzaamheid is gebaseerd op gegevens uit drie bronnen: de patiënt, de behandelende psychiater en een onafhankelijke waarnemer.

De ernst van de depressie bij de start en gedurende de acute behandelfase werd vastgesteld met de HDRS (Hamilton 1967; De Jonghe 1994). De HDRS werd afgenomen door onafhankelijke onderzoeksassistenten (psychologen of

psychologisch assistenten), die niet op de hoogte waren van de behandelingsvorm. De interbeoordelaarsovereenstemming werd bevorderd door intensieve voorafgaande training en maandelijkse intervisiebijeenkomsten. Tijdens elk medicatiecontact vulde de (assistent-)psychiater de Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) en/of de Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) in (Guy 1976). De patiënten vulden zelf de Symptom Check List (SCL-90, 90 items) in (Derogatis e.a. 1973; Arrindell & Ettema 1986). In dit onderzoek werden alleen de subvragenlijsten 'depressie', 'angst' en 'somatisatie' afgenomen. De kwaliteit van leven werd bepaald met behulp van de vragenlijst Kwaliteit van het Leven bij Depressie (Quality of Life Depression Scale, QLDS) (Tuynman-Qua & de Jonghe 1992).

Procedure Tijdens de intake werd naast de standaardanamnese specifieke informatie verzameld over de depressieve symptomatologie en DSM-III-R-depressiecriteria, de klinische kenmerken van de huidige en eventuele eerdere depressieve episodes en exclusiecriteria. In een tweede beoordeling door een onafhankelijk onderzoeksassistent werden de 'baseline'-metingen van de HDRS, de SCL-90 en de QLDS verricht. Bij een HDRS-score van 14 of hoger werd de patiënt at random toegewezen aan een van beide behandelvormen. De farmacotherapie startte direct hierna, de eerste psychotherapiezitting vond binnen 2 weken plaats. De mate van verbetering in de acute behandelfase (6 maanden) is bepaald door middel van herhaalde afnames van de HDRS en de SCL-90 en QLDS op 7 vaste meetmomenten: vóór de start van de behandeling en na 4, 8, 12, 16, 20 en 24 weken. Als de patiënt de medicatie staakte of niet meer op de psychotherapiezittingen verscheen, werd hij beschouwd als respectievelijk farmacotherapie-uitvaller of psychotherapie-uitvaller. Indien hij deel uitmaakte van de combinatietherapiegroep, kon hij uitvaller zijn wat betreft een of beide aspecten van de behandeling.

Farmacotherapie Alle patiënten werden 6 maanden behandeld volgens een vast antidepressivaprotocol. De medicatiecontacten van 15 minuten vonden de eerste 2 maanden tweewekelijks, daarna maandelijks plaats. Bij wisseling van medicatie was er in de eerstvolgende 2 maanden weer tweewekelijks contact. De taak van de behandelaar was het geven van adequate farmacotherapie (motiveren en bewaken van respons en bijwerkingen), psycho-educatie en een beperkt steunend contact, in de literatuur beschreven als *warm pharmacotherapy* (Hollon e.a. 1991). Het farmacotherapieprotocol bevatte 3 opeenvolgende stappen, waarbij op geleide van de klinische respons (CGI-S) en het optreden van bijwerkingen (intolerantie) al dan niet werd besloten tot wisseling van medicatie. Gestart werd met fluoxetine, in een vaste dosering van 20 mg/dag. In geval van intolerantie of ineffectiviteit werd overgestapt op amitriptyline, waarmee gestart werd met 100 mg/dag, te verhogen tot 150 mg per dag en verder, op geleide van de plasmaconcentratie. Als er wederom sprake was van intolerantie of ineffectiviteit werd overgegaan op moclobemide, waarmee gestart werd met 300 mg/dag, te verhogen tot maximaal 600 mg/dag. Bij onvoldoende verbetering na een behandeling met de 3 genoemde antidepressiva werd de patiënt als therapieresistent beschouwd en buiten het onderzoeksprotocol doorbehandeld naar eigen inzicht van de psychiater. Het onderhavige antidepressivaprotocol is ontwikkeld in 1992 en wijkt af van de in 1994 gepubliceerde Consensus Depressie bij Volwassenen (Centraal begeleidingsorgaan voor intercollegiale toetsing 1994).

Combinatietherapie De patiënten in de combinatietherapiegroep zijn, behalve met de farmacotherapie zoals hiervoor beschreven, behandeld met kortdurende psychodynamische steungevende psychotherapie (KPSP). De psychotherapeut was niet dezelfde persoon als de psychiater die de medicatie gaf. Er namen zes psychotherapeuten deel aan het onderzoek met minstens vijf

jaar ervaring met psychoanalytische steungevende psychotherapie. Ze vergaderden iedere twee weken gedurende een uur om de op geluidsband opgenomen zittingen te bespreken, zodat ze zich beter aan de psychotherapeutische handleiding konden houden (handleiding op aanvraag verkrijgbaar bij de auteurs).

De steungevende benadering van KPSP is niet nieuw en onder meer beschreven als *supportive psychotherapy* (Werman 1984), *psychoanalytic supportive psychotherapy* (De Jonghe e.a. 1994) en *psychodynamically oriented supportive psychotherapy* (Rockland 1989). Zij is gebaseerd op de opvatting dat er sprake is van een steungevend-inzichtgevend continuüm (Rockland 1989). De beknopte en tijdsgelimiteerde benadering is evenmin nieuw, zoals de *time-limited dynamic therapy* (Strupp & Binder 1984), waarbij overigens de nadruk ligt op het interpreteren van de overdracht. KPSP bestaat uit 16 zittingen van 45 minuten. De eerste 8 zittingen zijn wekelijks, de laatste 8 zijn tweewekelijks. KPSP richt de aandacht niet op symptomen en klachten, maar op de affectieve, gedragsmatige en cognitieve aspecten van actuele relaties. Het gaat om interpersoonlijke relaties ('hoe ik met de ander en hoe de ander met mij omgaat') in samenhang met de intrapersoonlijke relatie ('hoe ik met mijzelf omga'). Het gaat ook om het heden ('de week voorafgaand aan en die volgend op de zitting'), waarin uiteraard vaak een storende naklank uit het verleden herkenbaar is. Dit is een toepassing van de psychoanalytische theorie, opgevat als in essentie een theorie over menselijke relaties. De therapeut wordt geacht een uitgesproken steungevende attitude te vertonen: empathisch, tolerant, bevestigend, actief, flexibel, duidelijk, concreet, geduldig en volhardend. Hij wordt geacht systematisch ondersteunende interventies toe te passen, zoals angst wegnemen, geruststellen, zelfrespect verbeteren, verduidelijken, iemand confronteren met wat hij doet en wat daarvan de voor de hand liggende gevolgen zijn, beroep doen op redelijkheid, (het probleemoplossende karakter van symptomen benoemen), bemoedigen,

adviseren, vormgeven, repeteren, leren anticiperen, de patiënt aanmoedigen zijn gevoelens in beperkte mate te uiten. De afweer wordt in het algemeen gerespecteerd en interpretaties worden met terughoudendheid gebruikt. De overdracht wordt onderkend en gebruikt, maar niet geïnterpreteerd.

Statistische methoden De eerste twee vragen van het onderzoek (aanvaardbaarheid en uitvoerbaarheid) zijn onderzocht door het percentage weigeraars en het percentage uitvallers in de beide behandelingscondities tweezijdig te toetsen met behulp van de chi-kwadraattoets (χ^2 -toets, $p = 0,05$).

Voor de beantwoording van de derde vraag (werkzaamheid) werden 3 verschillende statistische technieken toegepast. In de eerste plaats zijn in de weken 8, 16 en 24 de succespercentages in de 2 behandelingscondities (zoals gemeten met HDRS, SCL-90, QLDS) vergeleken met behulp van de tweezijdige χ^2 -toets ($p = 0,05$). Succes werd gedefinieerd als HDRS-herstel (een HDRS-eindscore van maximaal 7 punten), als CGI-herstel (CGI-S- of CGI-I-eindscore maximaal 2 punten), en als SCL- of QLDS-succes (een verbetering van minstens 1 standaarddeviatie van de basiscore). In de tweede plaats werd op de HDRS-herstelcores en op de SCL-90-successcores een survival-analyse toegepast (de eerste meting waarbij werd vastgesteld dat een patiënt hersteld was, gold als 'event'). De Kaplan-Meyer-overlevingscurve is berekend voor de weken 4, 8, 12, 16, 20 en 24, en de overlevingscurven van de twee condities zijn vergeleken met behulp van de logrank-toets. In de derde plaats is in beide groepen de gemiddelde werkzaamheid aan het einde van de behandeling vergeleken met behulp van ANCOVA-analyses (covariantieanalyse). Bij deze analyses werden de gemiddelde scores na 24 weken wat betreft HDRS, SCL-90, QLDS en CGI-S van beide behandelingscondities met elkaar vergeleken, met de beginscores als covarianten.

Wat de steekproefmethode betreft is aan-

gaande aanvaardbaarheid uitgegaan van de totale gerandomiseerde groep (*intention to treat*). Betreffende uitvoerbaarheid en werkzaamheid worden de resultaten weergegeven van de groep die daadwerkelijk aan de behandeling is begonnen (*per protocol*). Hierbij is, zowel in de farmacotherapiegroep als in de psychotherapiegroep, de *last-observation-carried-forward*-benadering toegepast voor de ontbrekende gegevens. In onze Engelstalige publicatie (De Jonghe e.a. 2001) zijn ook nog de resultaten vermeld van de *observed cases approach*. Daar ons inziens de *per-protocol*-benadering het meest recht doet aan de werkelijkheid, beperken we ons in dit artikel tot de resultaten van deze benadering.

RESULTATEN

Aanvaardbaarheid In totaal werden 167 patiënten verdeeld over de twee behandelingsgroepen (farmacotherapie $n = 84$, combinatietherapie $n = 83$) door middel van blokrandomisatie. Er werden vier blokken gevormd, gedefinieerd per geslacht en leeftijd. Van de geselecteerde patiënten weigerden 38 patiënten de voorgestelde behandeling: 27 in de farmacotherapiegroep (32%) en 11 in de combinatietherapiegroep (13%). Dit verschil in het percentage weigeraars tussen de twee behandelingscondities is significant ($p = 0,008$). De groep die uiteindelijk aan de behandeling begon, bestond dus uit 129 patiënten: 57 in de farmacotherapiegroep en 72 in de combinatietherapiegroep. Degenen die de voorgestelde behandeling weigerden, vertoonden, wat betreft de basisscores voor de HDRS, CGI, SCL-90 of QLDS, geen significante verschillen ten opzichte van de patiënten die de voorgestelde behandeling wel accepteerden. Waar het gaat om demografische variabelen en psychiatrische voorgeschiedenis zijn twee significante verschillen gevonden: relatief meer patiënten die de voorgestelde behandeling weigerden, woonden alleen ($p = 0,02$) en waren hoger opgeleid ($p = 0,008$). Bij toetsing per conditie bleken deze verschillen alleen voor de farmacotherapiegroep te gelden.

Uitvoerbaarheid De uiteindelijke onderzoeksgroep van 129 patiënten bestond voor 62% uit vrouwen (gemiddelde leeftijd 34 jaar, range 20 tot 60); 17% was getrouwd, 71% niet getrouwd en 12% (was) gescheiden; 19% had een lage schoolopleiding genoten, 34% een middelbare en 47% een hogere (opleiding); 60% had werk, 17% had een uitkering, 6% was arbeidsongeschikt en 12% was student; 54% leefde ten minste met een of meerdere personen samen, 43% leefde alleen.

De duur van de huidige depressie-episode was in 70% van de gevallen korter dan 1 jaar; 82% was voor deze episode niet eerder behandeld geweest; 87% heeft geen medicatie gehad in de voorafgaande 3 maanden. In 46% van de gevallen was de depressie recidiverend (voorafgaande 5 jaar in aanmerking genomen): bij 28% was er sprake van 1 eerdere episode, bij 6% van 2 en bij 12% van meer dan 2.

De onderzoekspopulatie vertoonde de volgende gemiddelde beginscores: 20,43 punten (standaarddeviatie, $SD = 4,84$) op de HDRS, 4,74 ($SD = 0,66$) op de CGI-S, 48,18 ($SD = 10,63$) op de SCL-90-depressiesubvragenlijst en 16,90 ($SD = 7,27$) op de QLDS. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de 2 behandelingsgroepen wat betreft de demografische variabelen of de beginscores van de depressiematen, behalve voor de QLDS: 15,25 ($SD = 7,43$) in de farmacotherapiegroep en 18,23 ($SD = 6,91$) in de combinatietherapiegroep ($F = 5,41$; $df = 1$; $p = 0,022$). Dit wijst op een betere kwaliteit van leven bij de combinatietherapiegroep. Naast dit verschil waren er op de andere 14 kenmerken geen significante verschillen tussen de groepen. De randomisatie is dus redelijk succesvol uitgevoerd (Schouws & Dekker 1999).

Medicatie: uitval en protocol Zoals is te zien in tabel 1 gebruikte 95% van alle patiënten 8 weken na het begin van de behandeling nog medicatie (uitvalspercentage 5%). Na 6 maanden was dat gedaald tot 70% (uitvalspercentage 30%). In week 16 en 24 is het farmacotherapeutische uitvalspercentage significant lager in de combinatietherapie-

TABEL 1 Uitvalpercentages in de farmacotherapiegroep en in de combinatietherapiegroep van patiënten met depressie

	Farmacotherapie (n = 57)	Combinatietherapie (n = 72)	Totaal (n = 129)	F	df	p
Farmacotherapie						
8 weken	5%	6%	5%	0,01	1	0,942
16 weken	26%	13%	19%	4,01	1	0,045*
24 weken	40%	22%	30%	4,96	1	0,026*
Psychotherapie						
8 weken	–	3%	–			
16 weken	–	7%	–			
24 weken	–	10%	–			
Onderzoek						
8 weken	9%	3%	5%	2,23	1	0,36
16 weken	25%	7%	15%	7,86	1	0,005*
24 weken	40%	10%	23%	16,72	1	0,000*

df = aantal vrijheidsgraden

* = significant

piegroep dan in de farmacotherapiegroep. In de combinatietherapiegroep is op ieder evaluatiemoment het farmacotherapeutisch uitvalpercentage hoger dan het psychotherapeutisch uitvalpercentage.

Bij analyse van de wisselingen van medicatie bleek dat op week 24 in de farmacotherapiegroep 35 patiënten (61,4%) alleen de eerste stap van het antidepressivaprotocol hadden gekregen, 22 patiënten (38,6%) kregen na verloop van enige tijd de tweede stap en 5 patiënten ook de derde stap. In de combinatietherapiegroep waren deze aantallen: 60 patiënten alleen de eerste stap (83,3%), 12 patiënten vervolgens de tweede stap (16,7%), en 2 patiënten ook de derde stap (2,8%). Bij toetsing ($\chi^2 = 7,88$; $df = 1$; $p = 0,005$) bleek het aantal patiënten dat alleen de eerste stap kreeg voorgescreven in de combinatietherapiegroep significant groter dan in de farmacotherapiegroep.

Werkzaamheid In tabel 2 valt te lezen dat

er gedurende de eerste 16 weken van de behandeling een aanzienlijke toename is van de succespercentages in de beide behandelingscondities, maar niet in de periode tussen week 16 en week 24.

Er is geen verschil tussen de onderzoeksgroepen op week 8. Op week 16 toont 1 meetinstrument een significant verschil aan tussen de groepen terwijl een ander instrument er een trend aangeeft. Op week 24 tonen 3 van de 5 meetinstrumenten een significant verschil aan tussen de groepen, terwijl de overige 2 instrumenten een trend aangeven. Figuur 1 toont de Kaplan-Meier-overlevingscurven voor de twee behandelingsgroepen in termen van HDRS-herstel. De Kaplan-Meier-analyses van de overlevingsduur leren dat de gemiddelde tijd, nodig om herstel te bereiken, voor de farmacotherapiegroep 134 dagen bedraagt en voor de combinatietherapiegroep 119 dagen. Dit verschil is significant (logrank = 4,55; $df = 1$; $p = 0,00$).

TABEL 2 Succespercentages in de farmacotherapiegroep en de combinatietherapiegroep

	Week	Farmaco- therapie (n = 57)	Combinatie- therapie (n = 72)	Totaal (n = 129)	χ^2	p*
HDRS-herstel	8	12,3%	22,2%	17,8%	2,15	0,14
	16	26,3%	37,5%	32,6%	1,81	0,18
	24	22,8%	43,1%	34,1%	5,80	0,02**
CGI-I-herstel	8	47,4%	58,3%	53,5%	1,54	0,22
	16	56,1%	76,4%	67,4%	5,91	0,02**
	24	59,6%	73,6%	67,4%	2,82	0,09**
CGI-S-herstel	8	36,8%	35,2%	35,7%	0,04	0,85
	16	50,9%	59,2%	55,0%	0,88	0,35
	24	47,4%	63,4%	55,8%	3,29	0,07**
SCL-depressie-succes	8	40,4%	53,5%	47,7%	2,20	0,14
	16	49,1%	66,2%	58,6%	3,80	0,05**
	24	43,9%	74,6%	60,9%	12,59	0,00**
QLDS-succes	8	30,4%	40,0%	35,7%	1,26	0,26
	16	35,7%	47,1%	42,1%	1,67	0,20
	24	32,1%	50,0%	42,1%	4,07	0,04**

* = tweezijdig getoetst

** = significant

HDRS = Hamilton Depression Rating Scale

CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement

CGI-S = Clinical Global Impression of Severity

SCL = Symptom Check List

QLDS = Quality of Life Depression Scale

Dezelfde analyses maar dan met SCL-90-succespercentages leverden vergelijkbare significante verschillen op tussen de twee onderzoeksgroepen.

Tabel 3 toont de gemiddelden, de standaardafwijkingen en de statistische parameters van de ANCOVA's voor de depressiematen (aan het begin en na 24 weken). De combinatietherapiegroep blijkt na 24 weken therapie op bijna alle instrumenten significant beter af te zijn dan de farmacotherapiegroep.

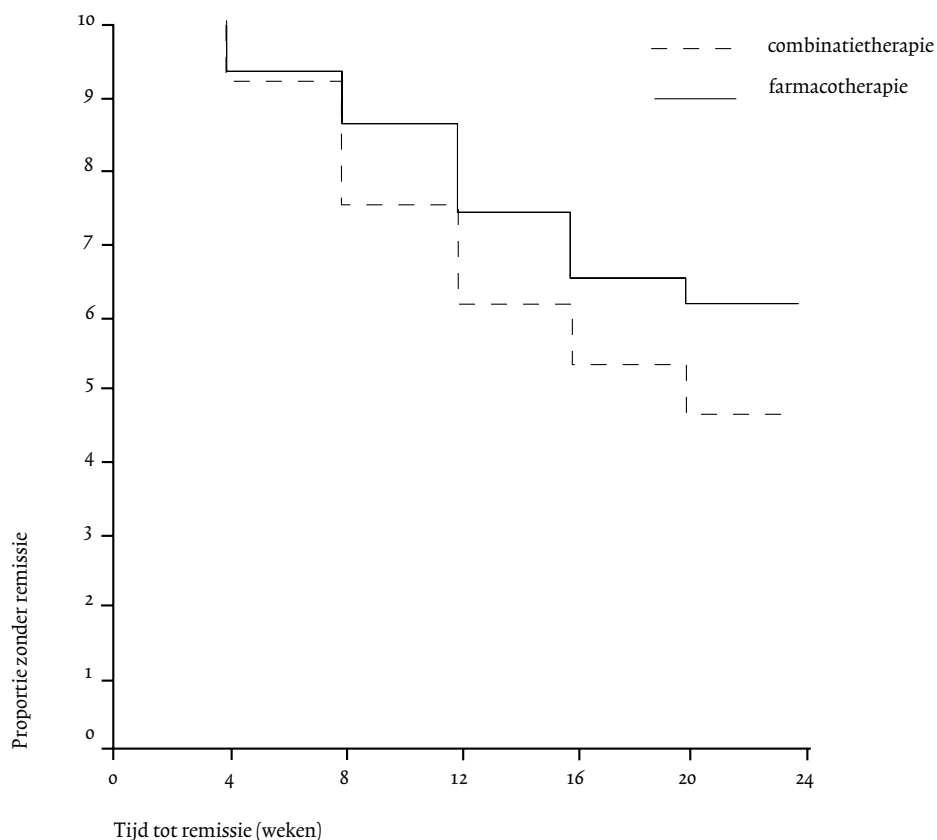
DISCUSSIE

De aanvaardbaarheid van combinatietherapie

en die van farmacotherapie blijken in dit onderzoek te verschillen. De combinatietherapie werd door de patiënten significant vaker geaccepteerd dan de farmacotherapie. Daarbij komt dat vrijwel alle patiënten die combinatietherapie weigerden dit deden wegens de farmacotherapeutische en niet wegens de psychotherapeutische component ervan. Het weigeren van farmacotherapie is in de klinische praktijk een dagelijks probleem. Dit onderzoek toont aan dat de aanvaardbaarheid van de medicamenteuze behandeling groter is wanneer naast farmacotherapie ook psychotherapie wordt aangeboden.

De uitvoerbaarheid van een zes maanden

FIGUUR 1 Kaplan-Meier-overlevingscurven voor de per-protocol-behandelingsgroep met betrekking tot herstel op de Hamilton Depression Rating Scale



durende psychotherapie is redelijk tot goed te noemen, maar die van een zes maanden durende behandeling met antidepressiva daarentegen slecht (uitvalspercentage 40%). Er is een statistisch significant en klinisch relevant verschil in medicatietrouw en medicatiewisselingen tussen de twee onderzoeksgroepen ten gunste van de combinatietherapie. Dit verschil stemt deels overeen met de literatuur (Blom, Jonker, Hoencamp e.a. 2000).

De werkzaamheid van de beide behandelingen is, gemeten naar de succespercentages na 24 weken behandeling, niet indrukwekkend. Het feit dat het hier om herstelpercentages en niet om responspercentages gaat, en dat deze in 2 steekproeven op grond van last-observation-carried-forward zijn berekend, kan deze conclu-

sie nauwelijks verzachten. De resultaten lijken moeilijk te verklaren op basis van de eigenschappen van de onderzoekspopulatie: 82% van de gevallen is niet chronisch en in geen van de gevallen is sprake van een eerdere adequate behandeling met antidepressiva tijdens de huidige episode. De resultaten zijn waarschijnlijk een afspiegeling van de weerbarstige aard van de depressieve stoornis zelf. De succespercentages verschillen uiteraard op grond van de definitie van 'succes', de evaluatiemethode en de informatiebron. Wanneer succes een door een onafhankelijk onderzoeker beoordeelde HDRS-eindscore van maximaal 7 punten is, bedraagt het gemiddelde succespercentage 33%. Wanneer succes een door de behandelende psychiater verleende CGI-I-eindscore van maximaal 2 punten is,

TABEL 3 Gemiddelde begin- en eindscores van de therapiegroepen op de diverse effectmaten

	Week	Farmacotherapie (n = 57)		Combinatietherapie (n = 72)		F	df	p
		M	(SD)	M	(SD)			
HDRS	1	21,0	(4,8)	20,0	(4,9)			
	24	13,9	(8,4)	11,1	(7,4)	2,92	128	0,09
CGI-I herstel	1	4,8	(0,6)	4,7	(0,7)			
	24	2,8	(1,3)	2,3	(1,3)	3,90	127	0,05*
SCL-depressie	1	48,7	(11,7)	47,8	(9,8)			
	24	37,5	(14,0)	30,8	(10,6)	9,76	127	0,00*
QLDS	1	15,3	(7,4)	18,2	(6,9)			
	24	20,8	(9,6)	26,5	(6,9)	9,56	125	0,00*

HDRS = Hamilton Depression Rating Scale

CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement

SCL = Symptom Check List

QLDS = Quality of Life Depression Scale

* = significant

M = gemiddelde

SD = standaarddeviatie

df = aantal vrijheidsgraden

bedraagt het gemiddelde succespercentage 67%. Wanneer succes een verbetering van minstens 1 standaarddeviatie is op een zelfinvulvragenlijst, bedraagt het gemiddeld succespercentage 59%. Algemeen gesproken zijn er geen inconsistenties in de tijd tussen de verschillende succespercentages, maar de onderzoekers lijken minder optimistisch te zijn dan de patiënten en zeker dan de behandelaars. Deze verschillen kunnen deels te wijten zijn aan verschillen in emotionele betrokkenheid tussen een behandelaar, die de behandeling evalueert die hij zelf geeft, een patiënt, die de behandeling evalueert die hij zelf krijgt, en een niet bij de behandeling betrokken onderzoeker.

Het succespercentage in de combinatietherapiegroep is hoger dan dat van de farmacotherapiegroep bij 5 van de 15 beoordelingen die tabel 2 vermeldt. Op week 24 is het gemiddelde succespercentage bij de betreffende meetinstrumenten in de combinatietherapiegroep (61%) statistisch

significant en klinisch relevant hoger (20%) dan in de farmacotherapiegroep (41%). De overlevingsanalyses en de ANCOVA-analyses bevestigen dat de werkzaamheid van combinatietherapie groter is dan die van farmacotherapie.

Er zijn uiteraard ook beperkingen aan dit onderzoek verbonden. Er zijn slechts weinig onderzoeken gedaan met kortdurende psychodynamische steungevende psychotherapie, afzonderlijk of in combinatie met medicatie. Dit onderzoek betreft de pragmatische vraag naar de differentiële klinische toepasbaarheid van twee volledig operationele behandelingsprogramma's die beide representatief zijn voor de huidige klinische praktijk. Het moet duidelijk zijn dat de resultaten geen bewijs vormen dat KPSP, hier toegepast in combinatie met farmacotherapie, op zich een effectieve vorm van psychotherapie is. Het onderzoek geeft ook geen antwoord op vragen over de effecten van de afzonderlijke onderdelen van de combinatietherapie, zoals het feit

dat men een grote hoeveelheid tijd en aandacht krijgt. Deze aspecten kunnen (feitelijk) worden aangevoerd als verklaring voor de werkzaamheid en de differentiële uitvalspercentages. Men zou kunnen stellen dat KPSP voornamelijk bestaat uit niet-specifieke therapeutische factoren. Duidelijk moet echter zijn dat KPSP bestaat uit de systematische en op een theorie gebaseerde toepassing van wat, in andere psychotherapeutische benaderingen en in de farmacotherapie, 'niet-specifieke factoren' worden genoemd. Deze vormen de helende aspecten van de therapeutische relatie. Deze niet-specifieke factoren vertegenwoordigen het specifieke karakter van KPSP.

Een andere beperking betreft de instroom van patiënten. De vier inclusiecriteria en de negen exclusiecriteria die in dit onderzoek werden toegepast, resulteerden vanzelfsprekend in beïnvloeding via selectie. Het zijn de criteria die gebruikelijk zijn in klinisch farmacotherapeutisch onderzoek. Hierdoor worden patiënten geselecteerd die geschikt geacht worden voor farmacotherapie. Typische selectiecriteria voor psychotherapie speelden in dit onderzoek geen rol: factoren als egosterkte, introspectief vermogen, psychologische aanleg of verbale vaardigheden werden buiten beschouwing gelaten.

Een laatste beperking betreft het antidepressivaprotocol. Uit de survival-curve ontstaat de indruk dat een statistisch verschil tussen beide curves pas echt optreedt vanaf week 16. Mogelijk hangt dat samen met het moment waarop bij non-responders op farmacotherapie is begonnen met moclobemide, wat overigens bij maar 7 patiënten is voorgeschreven. Om de mogelijke invloed van onze derde stap te neutraliseren hebben we in secundaire analyses de groep met de derde stap weggelaten uit de survival-analysen. Ook zonder deze groep bleef het verschil tussen beide therapieën significant. De verklaring van de mindere eindresultaten van de farmacotherapiegroep door 'de derde stap' lijkt niet van toepassing te zijn. Men zou zich overigens kunnen afvragen of het niet beter was geweest als derde stap lithiumadditie toe te pas-

sen in plaats van overstappen op een ander middel. De meningen hierover verschillen echter (Nelson 2000; Posternak & Zimmerman 2001).

Dit onderzoek betreft het toevoegen van psychotherapie aan antidepressiva bij patiënten met een lichte tot matige depressieve stoornis. De combinatie blijkt het beter te doen dan de farmacotherapie alleen. Het gaat te ver om hieruit te concluderen dat KPSP, indien gecombineerd met farmacotherapie, een bijzonder effectieve vorm van psychotherapie is. Zoals boven al opgemerkt, zijn er verschillende andere verklaringen mogelijk voor het verschil tussen de hier gerapporteerde bevindingen en die van andere auteurs. Hierbij kan men ook denken aan dat er hier werd gewerkt met uitsluitend ervaren psychotherapeuten, dat de behandelingsduur van 24 weken langer is dan in de meeste onderzoeken, en dat in veel onderzoeken (Elkin e.a. 1989; Murphy e.a. 1984; Hollon e.a. 1991) de farmacotherapieconditie in feite een combinatietherapieconditie is, aangezien deze bestaat uit farmacotherapie plus wekelijkse zittingen van 'minimale ondersteunende therapie', die 30 minuten kunnen duren. Wat in die onderzoeken farmacotherapie wordt genoemd is dus vaak in werkelijkheid ook combinatietherapie.

NOOT

1. Dit artikel is een bewerking van het artikel *Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression*, dat verscheen in 2001 in het *Journal of Affective Disorders*, volume 64, pp. 217-229.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3e druk, herzien). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Arrindell, W.A., & Ettema, J.M.M. (1986). *Handleiding bij een multidimensionele psychopathologie-indicator*. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Blom, M.B.J., Jonker, K., Haffmans, P.M.J., e.a. (2000). *Combinatie van medicatie en psychotherapie bij depressie: een overzicht*. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 42, 399-407.

- Blom, M.B.J., Jonker, K., Hoencamp, E., e.a. (2000). Combinatietherapie bij de behandeling van depressie, conceptuele en methodologische problemen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 42, 337-345.
- Centraal Begeleidingsorgaan voor Intercollegiale Toetsing. (1994). *Depressie bij volwassenen*. Utrecht: CBO.
- Derogatis, L.R., Lipman R.S., & Covi, L. (1973). SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale-preliminary report. *Psychopharmacology Bulletin*, 9, 13-28.
- Guy, W. (1976). *Assessment Manual for Psychopharmacology*. ECDEU.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6, 278-296.
- Hollon, S.D., Shelton, R.C., & Loosen, P.T. (1991). Research considerations in evaluating combined treatment. In B.D. Beitman & G.L. Klerman (Red.), *Integrating Pharmacotherapy and Psychotherapy* (pp. 251-277). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Jonghe, F. de. (1994). *Leidraad voor het scoren van de Hamilton Depression Rating Scale*. Amsterdam: Benecke Consultants.
- 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.
- Jonghe, F. de, Rijnierse, P., & Janssen, R. (1994). Psychoanalytic supportive psychotherapy. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 42, 421-446.
- Keller, M.B., McCullough, J.P., Klein, D.N., e.a. (2000). A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *The New England Journal of Medicine*, 18, 1462-1470.
- Nelson, J.C. (2000). Augmentation strategies in depression 2000. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61 (Suppl. 2), 13-19.
- Posternak, M.A., & Zimmerman, M. (2001). Switching versus augmentation: a prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 135-142.
- Rockland, L.H. (1989). *Supportive Therapy. A psychodynamic approach*. New York: Basic Books.
- Schouws, S., & Dekker, J. (1999). Verandering in coping tijdens de behandeling van depressie: farmacotherapie of gecombineerde behandeling. *Tijdschrift voor Psychotherapie*, 41, 27-38.
- Strupp, H.H., & Binder, J.L. (1984). *Psychotherapy in a new key. A guide to Time-limited Dynamic Psychotherapy*. New York: Basic Books.
- Thase, M.E., Greenhouse, J.B., Frank, E., e.a. (1997). Treatment of major depression with psychotherapy of psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1009-1015.
- Tyunman-Qua, H., & de Jonghe, F. (1992). *Quality of Life Depressie Schaal*. Houten: Ibero.
- US Department of Health and Human Services. (1993). *Depression in Primary Care: Vol. 2. Treatment of Major Depression*. Washington, DC: AHCPR.
- Werman, D.S. (1984). *The practice of supportive psychotherapy*. New York: Brunner/Mazel.

AUTEURS

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

J. DEKKER is psycholoog en werkzaam als hoofd onderzoeksafdeling bij Mentrum, Geestelijke Gezondheidszorg te Amsterdam.

S. KOOL is psychiater, G. VAN AALST is psychiater, J. PEEN is psycholoog, C. GIJSBERS VAN WIJK is arts-assistent in opleiding tot psychiater; allen zijn werkzaam bij Mentrum, Geestelijke Gezondheidszorg te Amsterdam. Het onderzoek is uitgevoerd door de Mentrum Depressie Research Groep.

Correspondentieadres: J. Dekker, Mentrum, Klaprozenweg 111, 1033 NN Amsterdam.

Strijdige belangen: dit onderzoek is mede totstandgekomen door een stipendium van Eli Lilly, Nederland.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 5-6-2001.

SUMMARY

Psychotherapy and/or antidepressants with depression: a randomised study – F. de Jonghe, J. Dekker, S. Kool, G. van Aalst, J. Peen, C. Gijsbers van Wijk –

BACKGROUND Many clinicians are convinced that combined therapy (psychotherapy plus antidepressants) instead of pharmacotherapy (antidepressants) is the treatment of choice for ambulatory patients suffering from depression. This view, however, is not supported by empirical evidence.

AIM To compare the acceptability, feasibility and efficacy of antidepressants with that of combined therapy (antidepressants plus psychotherapy) in the (ambulatory) treatment of depression.

METHOD The study in this article is a 6-month randomised clinical trial of antidepressants ($n = 84$) and combined therapy ($n = 83$) in ambulatory patients with major depression and a 17-item HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) baseline score of at least 14 points. The antidepressant protocol provides for three successive steps in case of intolerance or inefficacy: fluoxetine, amitriptyline and moclobemide. The combined therapy condition consists, in addition to pharmacotherapy, of 16 sessions of 'short psychodynamic supportive psychotherapy'.

RESULTS Acceptability of treatment: 32% of the patients refused after randomisation the proposed pharmacotherapy, while 13% refused the proposed combined therapy. Feasibility of treatment: in 24 weeks 40% of the patients started with the pharmacotherapy stopped medication, while 22% did so in the combined therapy condition. Efficacy of treatment: at week 24 the mean success rate was 41,2% in the pharmacotherapy group and 60,9% in the combined therapy group.

CONCLUSION Combined therapy is preferable to pharmacotherapy in the treatment of ambulatory patients with major depression.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 4, 237-248]

KEYWORDS combined treatment, depression, efficacy of therapy, pharmacotherapy, psychotherapy