

Combinatietherapie van depressie: conceptuele en methodologische problemen

M.B.J. BLOM, K. JONKER, E. HOENCAMP, R. VAN DYCK

ACHTERGROND Veel psychiaters zijn van mening dat combinatiebehandeling bestaande uit medicatie en psychotherapie bij de behandeling van ambulante patiënten met een depressieve stoornis de voorkeur heeft. Deze mening wordt echter niet bevestigd door de uitkomsten van onderzoek. De auteurs veronderstellen dat deze discrepantie voor een belangrijk deel verklaard kan worden door de specifieke problemen die zich bij dit onderzoek voordoen.

DOEL Inventariseren welke specifieke problemen er bestaan rondom het onderzoek naar de effectiviteit van combinatiebehandeling.

METHODE Er wordt een beschrijving gegeven van de conceptuele en methodologische problemen die een rol kunnen spelen bij onderzoek naar de effectiviteit van combinatiebehandeling. Deze beschrijving is gebaseerd op de beschikbare literatuur aangevuld met eigen opinie van de auteurs.

RESULTATEN Onderzoek naar de effectiviteit van combinatiebehandeling kent een groot aantal specifieke problemen. Er wordt een negental voorwaarden genoemd waar onderzoek aan moet voldoen. Grootte en samenstelling van de onderzoeksgroep, goede expertise in farmacotherapie en psychotherapie bij de onderzoekers, keuze voor andere uitkomstmaten naast de standaard-depressieschalen en een voldoende lange follow-upfase zijn hiervan de voornaamste.

CONCLUSIE De meeste onderzoeken voldoen niet aan de voorwaarden die in dit artikel worden beschreven. Dit kan een verklaring zijn van het verschil tussen de mening van klinici en de uitkomsten van onderzoek. In de toekomst zal onderzoek dat uitgevoerd wordt met inachtneming van de aanbevelingen, vermoedelijk wel een definitieve uitspraak kunnen doen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 1, 337-345]

TREFWOORDEN depressie, medicatie, methodologie, psychotherapie

Bij de behandeling van patiënten met depressieve stoornissen zijn verschillende effectieve methoden beschikbaar. De effectiviteit van anti-depressieve medicatie is met name bij ernstige, niet psychotische depressieve patiënten aangetoond (Birkenhäger & Moleman 1998). Ook zijn bepaalde vormen van psychotherapie, met name cognitieve therapie (CT) (Beck e.a. 1979), gedragstherapie (Lewinsohn e.a. 1982) en interpersoonlijke psychotherapie (IPT) (Klerman e.a. 1984) in verschillende onderzoeken effectief gebleken. In

diverse analyses is inmiddels aangetoond dat de effectiviteit van medicatie en psychotherapie voor ambulante patiënten met een lichte tot matig ernstige depressie vergelijkbaar is (Robinson e.a. 1990; Depression Guideline Panel 1993).

Een volgende vraag is of de combinatie van psychotherapie en medicatie meer effectief is dan één van beide afzonderlijk. Onderzoek hiernaar blijkt niet eenvoudig en er is niet overtuigend aangetoond (Blom e.a. 1999) dat het populaire geloof in het combineren van pillen en praten

inderdaad de beste behandeling is. Dat heeft de American Psychiatric Association er niet van weerhouden de combinatiebehandeling tot voorkeursbehandeling uit te roepen (American Psychiatric Association 1993); circa driekwart van de Amerikaanse psychiaters zegt in de praktijk ook een combinatiebehandeling te geven (McIntyre 1996). Op grond van zijn meta-analyse komt het Depression Guideline Panel (1993) echter tot een andere conclusie. Over dit verschil van mening tussen twee gezaghebbende organisaties is discussie ontstaan (McIntyre & Zarin 1996; Persons e.a. 1996; Rush 1996). Dit verschil van mening berust voor een groot deel op de specifieke moeilijkheden die zich voordoen bij het onderzoek naar (de effectiviteit van) combinatiebehandeling.

In dit artikel worden de voornaamste conceptuele en methodologische problemen besproken die zich voordoen bij onderzoek naar de (meer)waarde van combinatiebehandeling. We willen echter niet uitsluiten dat zich ook nog andere, niet in dit artikel genoemde problemen met name in de praktijk bij dit soort gecompliceerde onderzoek kunnen voordoen. In een volgend artikel in dit tijdschrift (Blom e.a. 1999) zullen wij een overzicht geven van de resultaten van onderzoek dat in de afgelopen decennia is gepubliceerd.

CONCEPTUELE PROBLEMEN

Vorm van de psychotherapie Bij onderzoek naar de meerwaarde van combinatiebehandeling boven enkelvoudige behandeling dient in ieder geval de combinatie te bestaan uit twee componenten waarvan voor ieder afzonderlijk de effectiviteit is aangetoond. Dat alle vormen van psychotherapie grofweg even effectief zouden zijn, is onwaarschijnlijk. In een betrekkelijk recent overzicht (Depression Guideline Panel 1993) vindt men een effectiviteit (gedefinieerd als het percentage patiënten die baat hebben bij een bepaalde behandeling; analyse uitgevoerd volgens 'intention-to-treat'-methode) van cognitieve thera-

pie (CT) van 46,6%, van interpersoonlijke psychotherapie (IPT) 52,3%, van gedragstherapie (GT) 55,3% en van kortdurende psychodynamische psychotherapie 34,8%. In dezelfde meta-analyse wordt een effectiviteit voor alle vormen van antidepressieve medicatie van 57,8% gevonden. De effectiviteit van placebo wordt meestal op 20-50% geschat (Birkenhäger & Moleman 1998). De zwakte van dergelijke analyses is vooral gelegen in het geringe aantal studies waarop de conclusies bij een aantal psychotherapievormen zijn gebaseerd; de conclusie over interpersoonlijke psychotherapie werd gebaseerd op twee onderzoeken, de conclusie over psychodynamische psychotherapie op vijf. Hoewel er op een dergelijke analyse dus wel wat valt af te dingen, geeft ze toch een indicatie van de relatieve effectiviteit van behandelingen voor depressie en ze toont in ieder geval aan dat het van belang is welke psychotherapeutische behandeling er toegepast wordt.

Bij het opzetten van het NIMH-onderzoek naar de effectiviteit van psychotherapie bij de behandeling van depressie (Elkin e.a. 1985) is gezocht naar psychotherapievormen die voldeden aan drie criteria: (1) de therapie diende een specifieke toepassing voor depressie te kennen; (2) zij moest goed overdraagbaar zijn aan andere therapeuten door middel van een protocol; (3) er moesten in eerder gepubliceerd onderzoek duidelijke aanwijzingen bestaan voor de effectiviteit. Alleen IPT en CT voldeden aan deze drie criteria. Voor andere therapievormen, met name GT, zijn er wel aanwijzingen voor effectiviteit, maar op dat moment voldeed GT niet aan de vermelde criteria (Elkin e.a. 1985). Dat alleen twee vormen van psychotherapie voldeden aan deze, niet al te strenge criteria, is opmerkelijk. Zoals bekend zijn er geen duidelijke verschillen in effectiviteit gevonden tussen CT en IPT (evenmin werd er een overall verschil gevonden tussen de beide psychotherapiecondities en de controlecondities imipramine en placebo). Overigens bleek IPT (en imipramine) effectiever dan de overige twee condities bij een subgroep van patiën-

ten met een ernstige depressie (gedefinieerd als een score op de 17-items Hamilton Rating Scale for Depression (HRS-D; Hamilton 1960) van meer dan 20).

Op dit moment is alleen van IPT, CT en GT aannemelijk gemaakt dat zij werkzaam zijn bij de behandeling van depressie. Onderzoek naar de relatieve meerwaarde van combinatiebehandeling is daarom alleen zinvol als één van deze drie psychotherapievormen gebruikt wordt. Andere vormen van psychotherapie kunnen uiteraard eveneens effectief zijn, maar zullen hun effectiviteit eerst in gecontroleerd onderzoek dienen aan te tonen. Voor onderzoek naar de relatieve meerwaarde van combinatiebehandeling bij depressie zou dit inhouden dat alleen CT en IPT, met als goede derde GT, in aanmerking kunnen komen.

Verschillende uitkomstmaten De meest gebruikte maat waarmee effectiviteit bij de depressiebehandeling wordt gemeten, is de 17-items Hamilton Depression Rating Scale (HDRS; Hamilton 1960). Het is echter maar de vraag of deze schaal alle relevante effecten van medicatie en psychotherapie bij de behandeling van depressie meet. Weissman e.a. (1979) wezen er al op dat medicatie en psychotherapie verschillende effecten kunnen hebben. Zo gaf medicatie (imipramine) vooral een verbetering van de somatische symptomen en IPT gaf vooral een verbetering van de kwaliteit van de relaties met belangrijke anderen (Weissman e.a. 1981). Dit resultaat bleek bij follow-up nog aanwezig. Zoals bekend beoordeelt een groot deel van de vragen van de HDRS somatische symptomen. Indien men verwacht dat psychotherapie vooral effecten sorteert op andere aspecten van depressie, dan dient daar gericht naar gevraagd te worden. Bij verder onderzoek naar de waarde van combinatiebehandeling zou de HDRS daarom niet als het enige meetinstrument gebruikt moeten worden bij de beoordeling van de effectiviteit. Indien niet naar sociaal functioneren, copingvaardigheden, werkherwinning of kwaliteit van leven gekeken

wordt om het succes of falen van een behandeling te meten, kan de mogelijke meerwaarde van combinatiebehandeling over het hoofd gezien worden.

Combinatie in één of twee handen In de meeste onderzoeken (Blom e.a. 1999) werd de medicatie voorgeschreven door een psychiater en werd psychotherapie verricht door een psychotherapeut. In een enkel onderzoek waren beide soms in één hand, soms in twee handen (Beck e.a. 1985; Murphy e.a. 1984). Het is mogelijk dat dit van invloed is op het resultaat (Hollon e.a. 1991). In het geval de combinatiebehandeling wordt uitgevoerd door één persoon, gaat het in feite én in de beleving van de patiënt om één behandeling. Bij twee therapeuten zal het (in de beleving van de patiënt) om twee behandelingen gaan die tegelijkertijd gegeven worden. Verbetering wordt in het eerste geval toegedicht aan één behandeling (die uit twee componenten bestaat), in het tweede geval zal het gevaar bestaan dat zowel patiënt als behandelaar(s) de verbetering toedicht aan een van de twee behandelingen. Het risico bestaat dat de patiënt een keuze zal maken tussen de twee behandelingen als een van beide hem te veel kost in de zin van bijwerkingen, tijd of financiële verplichtingen. Aan de andere kant zou men juist een optimaal resultaat kunnen veronderstellen als beide condities afzonderlijk door 'experts' in de respectievelijke behandelvorm worden uitgevoerd. Er is ons geen onderzoek bekend waarin beide mogelijkheden met elkaar vergeleken zijn.

Een tweede probleem dat zich hier voordoet, is de therapierationale. Als men patiënten een biologisch-psychiatrische uitleg van depressie geeft (een depressie is een ziekte van het brein en daar zijn pillen voor), kan dit conflicteren met een meer psychotherapeutische uitleg (de wijze waarop een mens gebeurtenissen interpreteert bepaalt zijn gevoel over die dingen) (Beck 1979). Indien twee therapeuten (in casu een voorschrijvend arts en een psychotherapeut) beiden hun eigen rationale blijven hanteren, kan dit ondui-

delijkheden geven en het effect van de behandeling nadelig beïnvloeden.

Gelijktijdig versus sequentieel Men kan zich afvragen of er een verschil bestaat tussen het gelijktijdig starten van beide componenten van een combinatiebehandeling of het sequentieel opbouwen van de combinatiebehandeling (bijvoorbeeld starten met psychotherapie en bij onvoldoende effectiviteit na bijvoorbeeld zes weken toevoegen van een antidepressivum). Beide vormen van behandeling kunnen voor- en nadelen hebben. Zo heeft het starten met medicatie als mogelijk voordeel dat verbetering relatief snel in de behandeling optreedt, en dat door de verbetering de patiënt makkelijker aan een psychotherapeutische behandeling kan deelnemen. Het mogelijke nadeel is dat de psychotherapie als bijzaak wordt beleefd omdat zij, in de beleving van de patiënt, weinig bijdraagt aan de verbetering. Indien men start met psychotherapie waarna later medicatie wordt toegevoegd, heeft dat als voordeel dat er reeds een therapeutische relatie is ontstaan en dat medicatie een onderdeel van de behandeling wordt. Effecten van psychotherapie, met name in de recidiepreventie, kunnen zo behouden blijven. Een nadeel van een dergelijke sequentiële opbouw is dat medicatie meestal wordt gegeven bij onvoldoende resultaat van de psychotherapie. Als dit al vroeg in de behandeling gebeurt, bijvoorbeeld na zes weken psychotherapie, is dit mogelijk te vroeg om resultaat van psychotherapie te mogen verwachten.

Een sequentiële opzet benadert vermoedelijk de dagelijkse praktijk het meest. Dit is echter in gerandomiseerd onderzoek moeilijk uitvoer-

baar en nog nooit in onderzoek bij depressie toegepast.

Domein van onderzoek Onder invloed van de DSM-IV (APA 1994) wordt verondersteld dat er sprake is van een homogene patiëntengroep (namelijk zij die voldoen aan de criteria van in dit geval een depressieve stoornis). In allerlei opzichten is dit echter niet het geval: patiënten verschillen binnen het domein van de depressieve stoornis zelf (duur, ernst, aantal recidieven) alsook in de mate waarin er sprake is van comorbiditeit. Door deze patiëntengroepen in onderzoek niet te onderscheiden wordt niet duidelijk of er subgroepen bestaan die specifiek profiteren van een (combinatie)behandeling. Op theoretische gronden wordt bijvoorbeeld verondersteld dat juist patiënten met een chronische depressie baat zullen hebben bij een combinatiebehandeling (Miller & Keitner 1996). Ook andere subgroepen zoals patiënten met een comorbide persoonlijkheidsstoornis zouden kunnen profiteren van een combinatiebehandeling. Onderzoek dat zich expliciet richt op specifieke subgroepen, is niet verricht. In grote explorerende onderzoeken dient eerst het bestaan van specifieke subgroepen aannemelijk gemaakt te worden. Dit houdt in dat in toekomstig onderzoek niet alleen gericht gekeken zou moeten worden naar subgroepen, maar dat de onderzochte populatie ook een zodanige omvang moet hebben dat statistische analyses verricht kunnen worden op subgroepen. Dit stelt hoge eisen aan de aantallen patiënten in het onderzoek (zie onder).

TABEL 1 In theorie mogelijke condities

medicatie alleen	psychotherapie alleen	placebopil alleen	placebo-psychotherapie
combinatie medicatie en psychotherapie	combinatie placebo-pil en psychotherapie	combinatie placebo-psychotherapie en medicatie	combinatie placebo-psychotherapie en placebopil

METHODOLOGISCHE PROBLEMEN

Plafondeffect Als men een effectieve behandeling combineert met een tweede (effectieve) behandeling, is het de vraag of die tweede behandeling wat kan toevoegen. Het is mogelijk dat het maximaal haalbare effect al met de eerste behandeling bereikt is. Om toch meer bescheiden, maar klinisch wel belangrijke effecten te kunnen aantonen, zouden grote (tot 100 per cel) patiëntenaantallen dienen te worden onderzocht, hetgeen ten koste gaat van de uitvoerbaarheid van het onderzoek.

Groot aantal cellen nodig Volgens Hollon & DeRubeis (1981) zijn er in beginsel acht cellen nodig om alle mogelijke behandelingen te kunnen vergelijken (tabel 1).

Hierbij wordt onder 'placebo-psychotherapie' een vorm van behandeling verstaan die eenzelfde tijdsinvestering kent als de toegepaste psychotherapie. De specifieke factoren zullen ook bij deze placebo-psychotherapie niet onder mogen doen voor de toegepaste psychotherapie. In de praktijk is een dergelijke psychotherapie moeilijk uitvoerbaar. Lambert & Bergin (1994) adviseren daarom van het gebruik van deze psychotherapie af te zien. In plaats van placebo-psychotherapie wordt vaak gekozen voor een wachtlijstcontrolegroep (geen behandeling) of een gebruikelijke behandeling. Het nadeel van het laatste is dat het dan meestal een slecht uitgevoerde behandeling betreft, die het alleen al op geloofwaardigheid in rationale aflegt tegen de nieuwe behandeling uitgevoerd door speciaal opgeleide en gemotiveerde therapeuten.

Overigens kan men aan de acht cellen van Hollon & DeRubeis zo men wil nog een negende cel toevoegen: geen behandeling.

Manning & Frances (1990) schatten dat de minimale grootte van elke cel dertig patiënten dient te zijn om genoeg statistische power te hebben. Zij gaan daarbij uit van een relatief groot effect van de combinatiebehandeling. Een meer realistische benadering waarbij het herstelper-

centage van bijvoorbeeld medicatie en psychotherapie afzonderlijk op 50% wordt geschat en het herstelpercentage van de combinatiebehandeling op 70%, zou een minimale celgrootte van vijftig patiënten nodig maken. In totaal dienen dus tweehonderd (bij vier cellen) tot maar liefst vierhonderd patiënten (bij acht cellen) opgenomen te worden in het onderzoek. Dergelijke grote aantallen zijn tot nu toe in geen enkel onderzoek gehaald.

Optimale dosering Van medicatie kan vrij simpel worden aangegeven wat de gebruikte dosering is en of ze ingenomen is. Hoewel relatief eenvoudig wordt dit niet altijd gedaan.

Gecompliceerder is het onderzoek naar 'dosering' en 'zuiverheid' van de toegediende psychotherapie. Uit geen enkel onderzoek is bekend wat de optimale 'dosering' van psychotherapie is. Uit historische overwegingen wordt meestal een frequentie van eens per week vijftig minuten aangehouden, maar er is weinig bekend of een lagere of hogere frequentie een ander effect heeft.

Daarnaast wordt vaak nagelaten om de 'zuiverheid' of protocoladhesie van de toegepaste psychotherapie te meten. Een gunstige uitzondering was het onderzoek van Elkin e.a. (1989). Daar werden met een vrij gecompliceerde schaal de verrichtingen van elke therapeut gescoord (Hill e.a. 1992) door getrainde beoordelaars na het beluisteren van opgenomen therapiezittingen. Een dergelijke handelwijze is wel fraai, maar ook zeer tijdsintensief en dus kostbaar. Daarbij dienen behandelingen die onvoldoende zuiver zijn, uitgesloten te worden, wat eens te meer de uitvoerbaarheid van het onderzoek zal benadelen. Zij is bovendien nog niet toegepast bij onderzoek naar (het effect van) combinatiebehandeling.

Selectieve drop-out In verschillende meta-analyses (Manning & Frances 1990; Jarret 1995) is de drop-out tot 25% à 50% in de medicatieconditie. Een dergelijk hoog drop-outpercentage roept de vraag op of de resultaten die behaald zijn, niet

het gevolg zijn van onbedoelde selectie van patiënten. Zo beschrijven Hollon e.a.(1991) dat vooral patiënten met ernstige symptomatologie en weinig additionele problemen aan onderzoek deelnemen. Daarnaast kunnen andere effecten optreden, zoals het feit dat patiënten stoppen met het innemen van medicatie in de combinatiecellen, omdat ze 'toch al een andere effectieve behandeling' (namelijk psychotherapie) ontvangen of omdat de bijwerkingen van de medicatie als te belastend worden ervaren. Het vóórkomen van drop-out kan verminderd worden door het geven van juiste en op de toestand van de patiënt gerichte informatie (Frank e.a. 1995). Training van artsen hierin is belangrijk en komt mogelijk weinig voor, omdat het meeste onderzoek tot nu toe plaatsvindt in centra die zich vooral met psychotherapieonderzoek bezighouden.

Voordeel van een thuiswedstrijd Veel onderzoek is verricht door onderzoekers die zelf de onderzochte psychotherapie hebben ontwikkeld (Beck e.a. 1985; Weissman e.a. 1979). De eerste publicaties over een nieuwe psychotherapievorm zijn dan ook bijna zonder uitzondering gunstig (Gaffan e.a. 1995). Het verdient daarom aanbeveling om ook onderzoek te laten verrichten door groepen onderzoekers die deskundig zijn op alle onderzochte behandelmethoden, bij voorkeur in centra los van de 'founding fathers'. Door ideologisch neutrale onderzoekers zal in ieder geval geen bias bestaan ten aanzien van de te onderzoeken behandelmethoden.

Representativiteit van de onderzoekspopulatie In vrijwel alle onderzoeken worden patiënten met verslavingsproblematiek, ernstige persoonlijkheidsproblematiek en comorbide stoornissen uitgesloten. De relevantie van dergelijk onderzoek voor de dagelijkse praktijk wordt hierdoor minder. Niet zelden klagen klinici er immers over dat de patiënten die in onderzoek worden behandeld, niet die patiënten zijn die zij dagelijks op hun spreekuur zien. Volgens Keijsers (1997) is het overigens de vraag of deze veel

gehoorde opmerking op waarheid berust. Hij wijst erop dat men ook in onderzoekscentra niet meer de luxe heeft om patiënten te streng te selecteren. Feit blijft echter dat nog steeds veel patiënten die gezien worden in het kader van wetenschappelijk onderzoek, niet regulier verwezen zijn, maar vaak geworven worden met advertenties in dagbladen, of studenten zijn aan de universiteit waar het onderzoek plaatsvindt (Balslev Jørgensen 1998). Het is heel wel mogelijk dat een gecombineerde behandeling juist bij meer complexe of chronische problematiek (Miller & Keitner 1996) voordelen biedt. Door selectie van patiënten vooraf zouden juist deze patiënten niet aan onderzoek deelnemen waardoor mogelijk belangrijke voordelen van combinatiebehandeling worden gemist.

Problemen bij de statistische verwerking In de meeste onderzoeken wordt de percentuele daling van de ernst van depressiesymptomen (bijvoorbeeld als gemeten met de HDRS) als uitkomstmaat genomen. Door deze maat te nemen kunnen verschillen in effectiviteit tussen de verschillende onderzochte condities aangetoond worden. Het gevaar bestaat echter dat sommige voordelen van een bepaalde behandeling gemaskeerd worden door deze methode van analyse (Hollon e.a. 1991; Van Balkom & Van Dyck 1995). Bijvoorbeeld: als een gecombineerde behandeling voor een subgroep van meer ernstige patiënten effectief zou zijn, wordt een dergelijk effect gemaskeerd als de statistische analyse uitgevoerd wordt voor de hele onderzochte patiëntengroep. Met andere woorden, er moet in de analyse een onderscheid worden gemaakt tussen twee mogelijke voordelen van de combinatiebehandeling: (1) bij de combinatiebehandeling vinden meer patiënten baat dan in een van de andere condities, of (2) het aantal patiënten dat verbetert stijgt niet, maar de ernst van de depressiesymptomen is bij hen duidelijker afgenomen: zij profiteren dus meer van de combinatiebehandeling. Bij de eerste mogelijkheid zal een groter aantal patiënten dan in de monotherapie evenveel vooruit-

gaan (Van Balkom & Van Dyck 1995). Bij de tweede mogelijkheid zullen er evenveel patiënten vooruitgaan in alle condities, maar is het effect per patiënt in de combinatiebehandeling groter. Bij onderzoek naar de effectiviteit van combinatiebehandeling dienen daarom statistische analyses zodanig uitgevoerd te worden dat beide mogelijkheden onderzocht worden.

BESPREKING

Er blijft een opvallend verschil tussen de mening van klinici en de uitkomsten van onderzoek over de vraag of combinatiebehandeling nu wel of niet zinvol is. De relevantie van deze vraag is echter groot. Depressie is een stoornis die als goed behandelbaar bekendstaat, maar waarvan maar ongeveer de helft van de patiënten binnen drie maanden herstelt. Zoals bekend heeft een depressie ernstige psychosociale gevolgen. Het vinden van meer effectieve behandelmethoden verdient daarom terecht aandacht. De hierboven beschreven problemen maken het begrijpelijk waarom er tot nog toe weinig onderzoek is verricht naar het effect van combinatiebehandeling. Om een antwoord te kunnen geven op de vraag of de (relatief kostbare) combinatiebehandeling effectiever (in meerdere opzichten) is dan enkelvoudige behandeling, dient toekomstig onderzoek ons inziens aan de volgende voorwaarden te voldoen: (1) De gebruikte psychotherapievorm dient in eerdere gecontroleerde onderzoeken effectief te zijn gebleken bij de behandeling van depressieve stoornissen. (2) Als primaire uitkomstmaat dient een erkende symptoommaat als de HDRS (Hamilton 1960) of de MADRS (Montgomery & Asberg 1979) gebruikt te worden. Daarnaast dient echter onderzocht te worden of andere belangrijke effecten als verbetering van sociale relaties, van copingvaardigheden of werkherwinning bij combinatiebehandeling optreden. (3) Bij onderzoek naar een combinatiebehandeling dient consequent de combinatietherapie door óf een arts-psychiater en een psychotherapeut afzonderlijk óf door een arts-psychotherapeut

peut die beide behandelingen in één hand houdt, gedaan te worden. (4) Het aantal behandelde patiënten dient voldoende groot te zijn om conclusies over de voordelen en nadelen van combinatiebehandeling toe te laten. Omdat de voordelen, indien aanwezig, van combinatiebehandeling bescheiden (maar wel klinisch relevant) kunnen zijn, houdt dit in dat de patiëntengroep zeer groot moet zijn. (5) De onderzoeksopzet dient niet te veel cellen te omvatten vanwege het risico van een te geringe statistische power. Dit betekent dat waarschijnlijk vier cellen met in totaal tweehonderd patiënten de maximaal haalbare omvang is. (6) Het onderzoek dient bij voorkeur plaats te vinden in centra waar zowel expertise op het gebied van psychotherapie als op het gebied van de farmacotherapie van depressie bestaat. (7) De te onderzoeken populatie dient zoveel mogelijk de klinische praktijk te benaderen. Dat houdt in dat ook patiënten die reeds eerder zijn behandeld, een chronisch beeld of een persoonlijkheidsstoornis (als nevendiagnose) hebben, moeten kunnen participeren. Het is bovendien bijzonder relevant te weten hoe deze groepen reageren op de verschillende behandelingen. (8) Om eventuele voordelen van de combinatiebehandeling op de recidiefkans aan te kunnen tonen, dient een voldoende lange follow-upfase aanwezig te zijn. Men dient daarbij bij voorkeur aan een termijn van minimaal een jaar na het afsluiten van de behandeling te denken. (9) Het zou de voorkeur verdienen, gezien de hoge uitval onder patiënten in de medicatiecondities, om een modern middel te nemen, gelet op het over het algemeen mildere bijwerkingenprofiel.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association (1993). Practice guideline for major depressive disorder in adults. *American Journal of Psychiatry*, 150, supp.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*, 4th ed. Washington DC: Author.
- Balkom, A.J.L.M. van, & van Dyck, R. (1995). Gecombineerde therapie

- bij angststoornissen. In J.A. den Boer & H.G.M. Westenberg (red.), *Leerboek angststoornissen*. Utrecht: De Tijdstroom.
- Balslev Jorgensen, M., Dam, H., & Bolwig, T.G. (1998). The efficacy of psychotherapy in non-bipolar depression: A review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98, 1-13.
- Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F., e.a. (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford Press.
- Beck, A.T., Hollon, S.D., Young, J.E., e.a. (1985). Treatment of depression with cognitive therapy and amitriptyline. *Archives of General Psychiatry*, 42, 142-145.
- Birkenhäger, T.K., & Moleman, P. (1998). Antidepressiva. In P. Moleman (red.), *Praktische psychofarmacologie*, 3e druk. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Blom, M.B.J., Jonker, K., Haffmans, P.M.J., e.a. Combinatiebehandeling van medicatie en psychotherapie bij depressie. Een overzicht. *Tijdschrift voor Psychiatrie* (in press).
- Depression Guideline Panel (1993). *Clinical Practice Guideline Number 5: Depression in primary care 2: Treatment of major depression*. Rockville Md.: US Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research. Publication 93-0551.
- Elkin, I., Parloff, M.B., Hadley, S.W., e.a. (1985). National Institute of Mental Health treatment of depression collaborative research program: Background and research plan. *Archives of General Psychiatry*, 42, 304-316.
- Elkin, I., Shea, T., & Watkins, J.T. (1989). National Institute of Mental Health treatment of depression collaborative research program. General effectiveness of treatment. *Archives of General Psychiatry*, 46, 971-982.
- Frank, E., Kupfer, D.J., & Spiegel, L.R. (1995). Alliance not compliance: A philosophy of outpatient care. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, suppl. 1, 11-16.
- Gaffan, E.A., Tsaousis, I., & Kemp-Wheeler, S.M. (1995). Researcher alliance and meta-analysis: The case of cognitive therapy for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63, 966-980.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 25, 56-62.
- Hill, C.E., O'Grady, E., & Elkin, I. (1992). Applying the collaborative study psychotherapy rating scale to rate therapist adherence in cognitive-behavior therapy, interpersonal therapy and clinical management. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 73-79.
- Hollon, S.D., & DeRubeis, R.J. (1981). Placebo-psychotherapy combinations: Inappropriate representations of psychotherapy in drug-psychotherapy trials. *Psychology Bulletin*, 90, 3, 467-477.
- 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*. Washington DC: American Psychiatric Press.
- Jarret, R.B. (1995). Comparing and combining short-term psychotherapy and pharmacotherapy for depression. In E.E. Beckman & W.R. Leber (red.), *Handbook of depression*, 2nd ed. New York: Guilford Press.
- Keijsers, G.P.J., van Minnen, A., & Hoogduin, C.A.L. (1997). *Behandelprotocollen in de ambulante GGZ. Protocollaire behandelingen in de ambulante geestelijke gezondheidszorg*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Klerman, G.L., Weissman, M.M., Rounsaville, B.J., e.a. (1984). *Interpersonal psychotherapy for depression*. New York: Basic Books.
- Lambert, M.J., & Bergin, A.E. (1994). The effectiveness of psychotherapy. In A.E. Bergin & S.L. Garfield (red.), *Handbook of psychotherapy and behaviour change*, 4th ed. New York: J. Wiley & Sons.
- Lewinsohn, P., Sullivan, J., & Grosscup, S. (1982). Behaviour therapy: Clinical applications. In A.J. Rush (red.), *Short-term psychotherapies for depression* (pp. 50-87). Chichester: Wiley.
- Manning, D.W., & Frances, A.J. (1990). Combined therapy for depression: A critical review of the literature. *Combined pharmacotherapy and psychotherapy for depression*. Washington DC: American Psychiatric Press.
- McIntyre, J.S. (1996). *A practice research network*. Voordracht 10e wereldcongres Psychiatrie. Madrid.
- McIntyre, J.S., & Zarin, D.A. (1996). The role of psychotherapy in the treatment of depression. *Archives of General Psychiatry*, 53, 291-293.
- Miller, I.W., & Keitner, G.I. (1996). Combined medication and psychotherapy in the treatment of chronic mood disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, 19, 151-171.
- Montgomery, S.A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be more sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134, 382-389.
- Murphy, G.E., Simons, A.D., Wetzel, R.D., e.a. (1984). Cognitive therapy and nortriptyline, singly and together, in the treatment of depression. *Archives of General Psychiatry*, 41, 33-41.
- Persons, J.B., Thase, M.E., & Crits-Christoph, P. (1996). The role of psychotherapy in the treatment of depression. *Archives of General Psychiatry*, 53, 283-289.
- Robinson, L.A., Berman, J.S., & Neimeyer, R.A. (1990). Psychotherapy for the treatment of depression: A comprehensive review of

controlled outcome research. *Psychology Bulletin*, 108, 30-49.

Rush, A.J. (1996). The role of psychotherapy in the treatment of depression. *Archives of General Psychiatry*, 53, 298-300.

Weissman, M.M., Prusoff, B.A., DiMascio, A., e.a. (1979). The efficacy of drugs and psychotherapy in the treatment of acute depressive episodes. *American Journal of Psychiatry*, 136:4B, 555-558.

Weissman, M.M., Klerman, G.L., Prusoff, B.A., e.a. (1981). Depressed outpatients. Results one year after treatment with drugs and/or interpersonal psychotherapy. *Archives of General Psychiatry*, 38, 51-55.

AUTEURS

M. B. J. BLOM is psychiater, werkzaam bij Parnassia psycho-medisch centrum te Den Haag.

K. JONKER is psycholoog-psychotherapeut, werkzaam bij Parnassia psycho-medisch centrum te Den Haag.

E. HOENCAMP is psychiater en a-opleider bij Parnassia psycho-medisch centrum te Den Haag.

R. VAN DYCK is psychiater, hoogleraar extramurale psychiatrie, Vrije Universiteit Amsterdam, afdelingshoofd poliklinieken, Psychiatrisch Centrum Amsterdam.

Correspondentieadres: M.B.J. Blom, Parnassia psycho-medisch centrum, Postbus 17162, 2502 CD Den Haag.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-7-1999.

SUMMARY Combination therapy for depression: Conceptual and methodological problems – M.B.J. Blom, K. Jonker, E. Hoencamp, R. van Dyck –

BACKGROUND The current opinion under clinicians is that a combination of psychotherapy and pharmacotherapy is the most effective treatment for outpatients with a major depression. Available research does not support this opinion. Authors propose that this discrepancy is mainly due to specific problems encountered in this type of research.

AIMS To summarize which specific problems have important repercussions on studies in this area.

METHODS Based on the available literature and the opinions of the authors a description of the conceptual and methodological problems encountered in studies is given.

RESULTS Research in this area presents a lot of specific problems. Nine recommendations are given for future studies in this area. Size and composition of the population, expertise in pharmacotherapy and psychotherapy by the researchers, the use of other outcome measures besides the usual depression rating scales and a sufficient duration of the follow-up period are the most important recommendations for future studies.

CONCLUSIONS Most studies do not satisfy the recommendations. This can very well be an explanation for the found discrepancy between clinician-based opinion and the results of the studies in this area. Future studies should take into consideration the recommendations given in this article. A more definite answer can then be given.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 5, 337-345]

KEYWORDS depression, medication, methodological problems, psychotherapy