

VU Research Portal

Short-term psychotherapy for depression

Driessen, E.

2013

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Driessen, E. (2013). *Short-term psychotherapy for depression: Broadening the field of efficacy research*. GVO drukkers & vormgevers BV- Ponsen & Looijen.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Summary

Part I Introduction

Major depressive disorder is a highly prevalent mental disorder characterized by depressed mood and markedly diminished interest or pleasure in (almost) all activities, which is both very impairing for the patient and carries a tremendous financial burden to society. Major depressive disorder can be treated with antidepressant medication and psychological treatment, such as short-term psychodynamic psychotherapy (STPP) and cognitive behavioral therapy (CBT). Psychodynamic psychotherapies are based on the notion that vulnerability for depression is created for an important part by early attachment relations and significant experiences in early childhood, which influence a person's perception of himself and others. Gaining insight in these patterns is considered to be curative in this psychotherapy method. Cognitive behavioral therapy, on the other hand, assumes that depression is caused and maintained by maladaptive thought schemata and that changing these schemata and errors in thinking will alleviate depressive symptoms.

232

Since the early 1960s, studies have examined the efficacy of psychological treatments for depression and major advances have been made since. Psychological treatments have been found to be efficacious in the treatment of depression to about the same degree as antidepressant medications, with minimal differences found between the different types of psychotherapy. Nevertheless, the field of psychological treatment for depression outcome research is an evolving one with numerous issues unresolved and major research questions remaining to be answered. The main objective of this thesis is to broaden the field of psychological treatment for depression efficacy research by adding research findings to five issues in the field of depression research, which represent current and important topics that can help improving clinical practice. Three of these issues relate to the efficacy of short-term psychotherapy for depression in general:

- A) It is unclear whether depression severity moderates efficacy;
- B) Efficacy might be overestimated due to publication bias;
- C) Equal efficacy is based on 'superiority' rather than 'equivalence' trials.

The other two issues relate to the efficacy of STPP for depression specifically, as STPP is less extensively studied than other psychotherapies for depression:

- D) STPP has a limited evidence-base;
- E) It is unclear what factors moderate differential efficacy of STPP.

Part II Reviews and meta-analyses

The first half of the thesis comprises four chapters that examine different research questions with regard to the abovementioned issues A, B, D, and E by means of (systematic) reviews and meta-analyses of available outcome research.

In **Chapter 2**, the possibility of a moderating relationship between pretreatment depression severity and the outcome of psychological treatment for depression is studied in depth by means of meta-analytic techniques (Issue A). The meta-analyses described in this chapter were based on 132 studies (encompassing 10,134 participants) in which the effects of psychological treatment for adult outpatients with a depressive disorder or an elevated level of depressive symptoms were compared with a control condition in a randomized controlled trial. Meta-regression analyses were conducted assessing whether mean pretreatment depression scores predicted psychological treatment versus control condition posttreatment effect size and provided no indications that this was the case. However, subgroup analyses summarizing the results of studies reporting within-study analyses of depression severity and psychological treatment outcome showed that among the smaller subset of studies that reported within-study severity analyses, posttreatment effect sizes were higher for high-severity patients ($d=0.63$) than for low-severity patients ($d=0.22$) when psychological treatment was efficacious relative to a more stringent control. These findings suggest that the specific efficacy of psychological treatment for depression might be higher for high-severity than it is for low-severity patients.

The extent of study publication bias in the psychological treatments for depression efficacy research is assessed by means of a systematic review and meta-analysis in **Chapter 3** (Issue B). In this study, United States National Institute of Health grants intended to fund randomized controlled trials comparing psychological treatments to control conditions or other treatments in patients diagnosed with major depressive disorder for the period 1972-2000 were identified and it was examined whether those grants led to publications. For studies that were not published, data were requested from investigators and included in the meta-analyses. In addition, the proportion of grants with unpublished findings was compared with the reported proportion of unpublished antidepressant studies. Seven of the 36 (19%) funded grants did not result in publications. Effect sizes were significantly lower in the unpublished ($g=0.16$) than in the published ($g=0.50$) comparisons to control conditions, resulting in a 14% decrease in effect size when the unpublished studies were added to the published ones ($g=0.43$). The proportion of unpublished psychological treatment trials (7/36=19%) did not differ from antidepressant medications (23/74=31%) ($p=0.54$). These findings indicate that study publication bias appears to be as much a problem for psychological treatment trials as it is for antidepressant trials and that the efficacy of both of the predominant treatments of depression when compared to control conditions is overestimated.

Chapter 4 reports a meta-analytic review of the efficacy of psychodynamic treatment for depression and efforts to identify moderating factors of this efficacy (Issues D and E). This meta-analysis included 23 studies totaling 1365 subjects. STPP was found to be significantly more effective than control conditions at post-treatment ($d=0.69$). STPP pre-treatment to post-treatment changes in depression level were large ($d=1.34$), and these changes were maintained until 1-year follow-up. Compared to other psychotherapies, a small but significant effect size ($d=-0.30$) was found, indicating the superiority of other treatments immediately post-treatment, but no

significant differences were found at 3-month ($d=-0.05$) and 12-month ($d=-0.29$) follow-up. Studies examining individual STPP ($d=1.48$) found larger pre- to post-treatment effect sizes than studies examining group STPP ($d=0.83$), and no significant differences were found between individual STPP and other individual psychotherapies at post-treatment ($d=-0.19$), 3- and 12-month follow-up ($d=-0.05$ and -0.31 ; all non-significant). In addition, no significant difference in effect sizes were found between supportive and expressive STPP modes ($d=1.36$ and $d=1.30$, respectively). These findings provide indications that STPP is effective in the treatment of depression in adults and add to the evidence-base of STPP for depression.

Finally, an overview of research concerning the efficacy of CBT for depression, and moderators and mediators of this efficacy is provided by a narrative review in **Chapter 5** (Issue E). It is concluded that CBT has been found superior to control conditions and at least as efficacious as other psychotherapies and antidepressant medication in the acute treatment of depression. It is argued that, when adequately implemented, CBT can be as efficacious as antidepressants for patients with more severe depressions and that CBT also may be of use as an adjunct to medications in the treatment of bipolar disorder, although the evidence in that regard is not so clear or extensive. With regard to enduring effects, CBT reduces relapse/recurrence rates, with a magnitude of effect that might be comparable to keeping patients on medications. Research regarding moderators of CBT efficacy found that patients who are married or show low levels of pretreatment dysfunctional attitudes seem to be more likely to respond to CBT than patients who are unmarried or show high levels of dysfunctional attitudes. Unemployment, more antecedent life events and previous antidepressant medication exposures, and the absence of Axis II comorbidity are prescriptive factors associated with better response to CBT than to medications. Research targeting mediation of CBT efficacy indicated that CBT seems to work through concrete cognitive therapy-specific strategies and may be mediated by changes in cognition as specified by theory, although it remains unclear whether it is necessary to deal directly with cognition to produce those changes.

234

Part III

A randomized clinical trial

The second half of this thesis consists of four chapters examining research questions with regard to the abovementioned issues C, D, and E in the context of a randomized clinical trial comparing the efficacy of short psychodynamic supportive psychotherapy (SPSP) and CBT in the outpatient treatment of depression. In **Chapter 6**, the protocol of this study is described. The aim of this study is, first, to compare SPSP and CBT in terms of acceptability, feasibility, and efficacy, and, second, to identify clinical predictors that distinguish patients that can benefit from either of these treatments in particular. In this study, adult outpatients, referred to one of three non-academic mental health clinics by their general practitioner that meet DSM-IV criteria for a major depressive episode and have moderate to severe depressive symptoms

(*Hamilton Depression Rating Scale* score ≥ 14) are randomly allocated to SPSP or CBT. Both treatments are individual psychotherapies consisting of 16 sessions within 22 weeks. Severely depressed patients (HDRS >24) received additional antidepressant medication according to protocol. Assessments take place at baseline (week 0), during the treatment period (week 5 and 10) and at treatment termination (week 22). In addition, a follow-up assessment takes place one year after treatment start (week 52). The main outcome measure is the number of patients with depressive symptoms in remission (HDRS <8) at the termination of psychotherapy at week 22.

In **Chapter 7**, the observer-rated and patient-rated outcomes of this study are presented, hypothesizing non-significant differences and noninferiority of SPSP to CBT (Issues C and D). In this chapter, outcome data of 341 participants were analyzed with generalized estimating equations and mixed model analyses using intention-to-treat samples. Noninferiority margins were pre-specified as odd's ratio (OR) of 0.49 for remission rates and Cohen's d of 0.30 for continuous outcome measures. Post-treatment remission rates were 24.3% for CBT and 21.1% for SPSP (OR=0.82; 0.45-1.50). No statistically significant treatment differences were found on any of the outcome measures. Noninferiority was shown for post-treatment mean depression scores, but could not be demonstrated for post-treatment remission rates and follow-up measures. These findings extend the evidence-base of STPP for depression, but also show that time-limited treatment is insufficient for a substantial number of patients encountered in non-academic routine outpatient clinics.

Therapist-rated outcome measures are then reported in **Chapter 8** (Issue D). Two therapist-rated outcome measures for symptom severity indicated a linear symptom decrease, while the one measure assessing improvement when compared to treatment start suggested an S-shaped curve indicating relative more improvement the first and last phases than in the middle phase of treatment. Again no significant post-treatment differences were found on any of the three therapist-rated outcome measures, adding to the evidence-base of STPP for depression.

Finally, **Chapter 9** describes efforts to identify factors associated with differential response to CBT or SPSP (Issue E). While treatment differences were minimal in the total sample of patients ($d=0.04$), model-based recursive partitioning indicated differential treatment efficacy in certain subgroups of patients. Psychodynamic therapy was found more efficacious among moderately depressed patients receiving psychotherapy only that showed low baseline comorbid anxiety levels ($d=-0.40$) and among severely depressed patients receiving combined treatment that reported a duration of the depressive episode of one year or longer ($d=-0.31$), while cognitive behavioral therapy was found more efficacious for such patients reporting a duration shorter than one year ($d=0.83$). If validated, these variables might be used to guide treatment selection, which might improve the efficacy of psychotherapy for depression.

Part IV Conclusions

The thesis is concluded with a general discussion of the main findings, their limitations and implications in **Chapter 10**, which results in the following conclusions with regard to the five issues examined.

A) This thesis provided indications that the specific efficacy of psychological treatment for depression might be higher for high-severity than it is for low-severity patients that might have important implications for clinical practice, but that need to be replicated in (a mega-analysis of multiple) randomized controlled trials.

B) The findings included in this thesis show that the efficacy of psychological treatments for depression when compared to control conditions has been overestimated in the published literature, just as it has been the case with regard to antidepressant medication. Clinicians, guidelines developers, and decision makers should be aware of overestimated effects of both of the predominant treatments for depression. At the same time, the findings reported in this thesis may still overestimate the “true” effect of psychological treatment for depression as outcome reporting bias in psychotherapy for depression outcome research currently cannot be examined quantitatively. Both original protocols and raw data from any psychological depression treatment trial should be archived in order to facilitate this assessment.

236

C) This thesis showed that the absence of significant differences is not necessarily the same as equivalence or noninferiority of psychological treatments of depression, suggesting that non-inferiority or equivalence designs should be applied when comparing active treatments in this regard.

D) The findings of this thesis add to the evidence-base of STPP for depression in general and SPSP in particular. STPP was found to be more efficacious than control conditions and no significant differences between individual STPPs (including SPSP) and other psychotherapies (including CBT) were found. However, the suboptimal quality of the studies on which these findings are based, limit their interpretation. Furthermore, it is unclear to what extent these findings generalize to specific types of STPP. As a result of these findings, the level of evidence for STPP can be raised to the highest level, but more high-quality research is needed before STPP will be included as a recommended psychotherapy in guidelines for the treatment of depression. Additionally, the evidence-base of the STPP variant SPSP needs further support by replication of the trial described in this thesis by another research group applying rigorous methodological standards. Finally, STPP efficacy research needs further broadening, for instance by examining its enduring effects and the option of providing STPP through internet.

E) Comorbid anxiety level and depressive episode duration have been found possible prescriptive factors associated with differential efficacy of CBT and SPSP. These findings are observational and need validation before they can be used to guide treatment selection, but suggest that knowledge of prescriptive factors can help improving the efficacy of psychotherapy for depression and should be routinely examined in future clinical trials or mega-analyses of such studies.

In addition, the findings presented in this thesis show that time-limited treatment is insufficient for a substantial number of patients treated for depression. These findings indicate that third party payers and policy makers need to contemplate on the current pressure to limit depression treatment duration as this might lead to under-treatment. Furthermore, they indicate that efficacy of psychotherapy for depression needs to be improved and high-quality research aimed at doing so should be stimulated and financially supported.

Samenvatting
(Summary in Dutch)

Kortdurende psychotherapie voor depressie

Verbreiding van het effectiviteitsonderzoek

Deel I

Inleiding

De depressieve stoornis kenmerkt zich door een sombere stemming en een duidelijk verminderde interesse. De depressieve stoornis is een veel voorkomende psychische stoornis, die zowel zeer belastend is voor de patiënt als een grote financiële last vormt voor de maatschappij. Patiënten met een depressieve stoornis worden vaak behandeld met medicatie (antidepressiva) en/of met gesprekstherapie (psychotherapie), zoals kortdurende psychodynamische psychotherapie (KPP) of cognitieve gedragstherapie (CGT). Psychodynamische psychotherapieën zijn gebaseerd op het idee dat een kwetsbaarheid voor depressie zijn oorsprong grotendeels vindt in belangrijke gebeurtenissen en relaties met verzorgers in de vroege jeugd, die van invloed zijn op de ontwikkeling van een persoons perceptie van zichzelf en anderen. Het verkrijgen van inzicht in dergelijke patronen wordt als het werkzame element van psychodynamische psychotherapieën beschouwd. In de cognitieve gedragstherapie, daarentegen, wordt verondersteld dat een depressie veroorzaakt en in stand gehouden wordt door inadequate gedachtenpatronen en dat de depressieve klachten zullen afnemen als deze gedachtepatronen en de hieruit voortkomende denkfouten veranderd worden.

240

Sinds begin 1960 is er wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de effectiviteit van psychotherapieën voor depressie en er is op dit gebied grote vooruitgang geboekt. Psychotherapie is effectief bevonden bij de behandeling van depressie. Psychotherapie is ongeveer even effectief bevonden als antidepressiva en de verschillen tussen diverse vormen van psychotherapie zijn klein. Echter, dit onderzoeksgebied ontwikkelt zich nog steeds en diverse onderzoeksvragen zijn nog onbeantwoord. Het doel van dit proefschrift is om het effectiviteitsonderzoek naar kortdurende psychotherapie voor depressie verder te verbreden door onderzoeksbevindingen toe te voegen aan vijf aspecten van dit gebied, die allen een belangrijke rol kunnen spelen bij de verbetering van de zorg voor patiënten met een depressie. Drie van deze aspecten hebben betrekking op kortdurende psychotherapie voor depressie in het algemeen.

- A) Het is onduidelijk of de mate van depressieve klachten bij de start van de psychotherapie de effectiviteit van de psychotherapie beïnvloedt;
- B) De effectiviteit van psychotherapie voor depressie wordt mogelijk overschat door systematische publicatie van positieve bevindingen;
- C) De notie dat verschillende psychotherapievarianten voor depressie even effectief zijn is gebaseerd op superioriteitsonderzoek, terwijl equivalentieonderzoek nodig is om gelijke effectiviteit aan te tonen.

De overige twee aspecten hebben specifiek betrekking op KPP voor depressie, omdat deze variant minder uitgebreid onderzocht is dan andere psychotherapiemethoden voor depressie.

- D) De effectiviteit van KPP voor depressie is beperkt wetenschappelijk onderbouwd;
- E) Het is onduidelijk welke subgroepen patiënten meer van KPP zouden kunnen profiteren dan van andere psychotherapiemethoden.

Deel II

Literatuurstudies en meta-analysen

Het tweede gedeelte van dit proefschrift bestaat uit vier hoofdstukken waarin verschillende vraagstellingen met betrekking tot de bovengenoemde aspecten A, B, D en E worden onderzocht door middel van literatuurstudies en meta-analysen op basis van bestaand onderzoek.

In **hoofdstuk 2** wordt onderzocht of de mate van depressieve klachten voorafgaand aan de start van de psychologische behandeling de effectiviteit hiervan beïnvloedt met behulp van verschillende meta-analyse technieken (Aspect A). Deze meta-analysen waren gebaseerd op 132 bestaande studies, waarin de effectiviteit van een psychologische behandeling voor volwassen ambulante patiënten met een depressieve stoornis of depressieve klachten vergeleken werd met een controle conditie in een gerandomiseerde studie. In totaal deden er 10.134 deelnemers aan deze 132 studies mee. Er werden meta-regressie analyses uitgevoerd om te kijken of de gemiddelde depressiescore van de groep deelnemers aan de studie voor de start van de behandeling de grootte van het effect van de behandeling ten opzichte van de controle conditie voorspelde, maar dit bleek niet het geval. Echter, wanneer de resultaten van bestaand onderzoek, waarbinnen de relatie tussen de mate van depressieve klachten en behandeluitkomst onderzocht werd, samen werden gevoegd door middel van subgroepanalyses, bleek dat het effect van de behandeling groter was bij ernstiger depressieve patiënten ($d=0.63$) dan bij minder ernstig depressieve patiënten ($d=0.22$), wanneer de psychologische behandeling effectief was ten opzichte van een relatief sterke controle conditie. Deze bevindingen suggereren dat de specifieke effectiviteit van psychologische behandeling voor depressie groter zou kunnen zijn bij patiënten met ernstige klachten dan bij patiënten met minder ernstige klachten.

De mate van systematische publicatie van positieve bevindingen ('publicatie bias') van effectiviteitsonderzoek bij psychotherapie voor depressie (Aspect B), wordt onderzocht door middel van een literatuurstudie en meta-analyse in **hoofdstuk 3**. In dit onderzoek werden subsidies geïdentificeerd van het Amerikaanse Nationale Instituut voor Gezondheid uit de periode 1972-2000 voor gerandomiseerde studies waarin een psychologische behandeling vergeleken werd met een controle conditie of een andere behandelvorm bij patiënten met een depressieve stoornis. Vervolgens werd bekeken of de bevindingen van deze studies gepubliceerd waren. Ongepubliceerde bevindingen werden opgevraagd en toegevoegd aan de meta-analyse van gepubliceerde bevindingen om het effect van publicatie bias te bepalen. Daarnaast werd de verhouding gepubliceerde/ongepubliceerde studies naar de effectiviteit van psychotherapie vergeleken met de gerapporteerde verhouding

gepubliceerde/ongepubliceerde studies naar de effectiviteit van antidepressiva. Van 7 van de 36 (19%) gesubsidieerde studies werden de resultaten niet gepubliceerd. De effect grootte van psychotherapie ten opzichte van een controle conditie was significant kleiner in de ongepubliceerde studies ($g=0.16$) dan in de gepubliceerde studies ($g=0.50$) en de effect grootte van psychotherapie versus een controle conditie daalde met 14% als de ongepubliceerde bevindingen aan de gepubliceerde werden toegevoegd. De verhouding gepubliceerde/ongepubliceerde onderzoeken naar de effectiviteit van psychotherapie ($7/36=19\%$) verschilde statistisch niet van de verhouding gepubliceerde/ongepubliceerde onderzoeken naar de effectiviteit antidepressiva ($23/74=31\%$; $p=0.54$). Deze bevindingen suggereren dat systematische publicatie van positieve bevindingen zowel voorkomt bij effectiviteitonderzoek naar psychotherapie als bij effectiviteitsonderzoek naar antidepressiva en dat de effectiviteit van de twee belangrijkste behandelmethoden voor depressie overschat wordt.

242

In **hoofdstuk 4** wordt een meta-analyse naar de effectiviteit van kortdurende psychodynamische psychotherapie voor depressie beschreven en wordt getracht variabelen te identificeren die van invloed zijn op deze effectiviteit (Aspecten D en E). In deze meta-analyse werden 23 bestaande onderzoeken met in totaal 1365 deelnemers opgenomen. Direct na afloop van de behandelperiode bleek KPP significant effectiever dan controle condities ($d=0.69$). Er was sprake van een grote vermindering van depressieve klachten gedurende de behandelperiode bij KPP ($d=1.34$) en deze vermindering van klachten bleef tot een jaar na afloop van de behandeling bestaan. In vergelijking met andere psychotherapiemethoden was er sprake van een significant kleiner effect van KPP direct na afloop van de behandeling ($d=-0.30$). Echter, er werden geen significante verschillen tussen KPP en de andere psychotherapiemethoden gevonden 3 maanden ($d=-0.05$) en 12 maanden na afloop van de behandeling ($d=-0.29$). Studies waarin een individuele KPP variant onderzocht werd rapporteerden een significant grotere klachtenafname gedurende de behandelperiode ($d=1.48$) dan studies waarin KPP als groepbehandeling onderzocht werd ($d=0.83$) en er werden geen verschillen tussen individuele KPP en andere individuele psychotherapiemethoden gevonden, zowel direct na afloop van de behandeling ($d=-0.19$) als 3 en 12 maanden later ($d=-0.05$ en -0.31 ; allen niet statistisch significant). Verder werd er geen verschil in effect grootte gevonden tussen de steungevende KPP varianten en de KPP varianten gericht op expressie van emoties (respectievelijk $d=1.36$ en $d=1.30$). Deze bevindingen bieden aanwijzingen voor de effectiviteit van KPP bij de behandeling van depressie en dragen bij aan de wetenschappelijke ondersteuning van deze behandelmethode.

Ten slotte wordt in **hoofdstuk 5** een overzicht gegeven van het effectiviteitsonderzoek naar CGT voor stemmingsstoornissen, onderzoek naar subgroepen patiënten die specifiek zouden kunnen profiteren van CGT ten opzichte van andere behandelmethoden (Aspect E) en onderzoek naar de werkzame elementen van CGT. Geconcludeerd werd dat CGT bij de acute behandeling van depressie effectiever is dan controle condities en dat CGT op zijn minst even effectief is als andere psychotherapie-methoden en antidepressiva. Er werd beargumenteerd dat,

wanneer CGT adequaat uitgevoerd wordt, deze behandelmethode even effectief kan zijn als antidepressiva bij de behandeling van ernstig depressieve patiënten. CGT bleek ook behulpzaam te kunnen zijn bij de behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis als toevoeging aan de medicamenteuze behandeling, hoewel de wetenschappelijke ondersteuning voor deze laatste stelling niet zo duidelijk en uitgebreid was. CGT bleek terugval in en herhaling van een depressie episode te kunnen voorkomen, mogelijk op een even effectieve manier als het doorgebruiken van antidepressiva. Uit onderzoek naar subgroepen patiënten die specifiek van CGT zouden kunnen profiteren kwam naar voren dat patiënten die getrouwd waren of weinig disfunctionele gedachten rapporteerden voorafgaand aan de behandeling, een grotere kans hadden om te profiteren van CGT dan patiënten die niet getrouwd waren of die veel disfunctionele gedachten rapporteerden. Werkloosheid, meer levensgebeurtenissen of meer perioden van antidepressivagebruik in het verleden en de afwezigheid van comorbide persoonlijkheidsproblematiek bleken factoren te zijn die gerelateerd waren aan een betere reactie op CGT dan op antidepressiva. Onderzoek naar de werkzame elementen van CGT bood aanwijzingen dat deze psychotherapiemethode lijkt te werken door concrete en specifieke cognitieve behandelstrategieën en mogelijk ook door verandering in gedachtenpatronen, zoals de theorie voorschrijft. Het blijft echter onduidelijk of het ook echt nodig is om de behandeling direct te richten op de gedachtenpatronen om deze verandering te bewerkstelligen.

Deel III

Een gerandomiseerd klinisch onderzoek

Het derde gedeelte van dit proefschrift bestaat uit vier hoofdstukken waarin verschillende vraagstellingen met betrekking tot de eerdergenoemde aspecten C, D en E worden onderzocht door middel van een gerandomiseerd klinisch onderzoek. In dat onderzoek wordt kortdurende psychodynamische steungevende psychotherapie (KPSP) vergeleken met CGT bij de ambulante behandeling van depressie.

In **hoofdstuk 6** wordt het onderzoeksprotocol van deze studie beschreven. Het primaire doel van deze studie is om KPSP en CGT te vergelijken in termen van aanvaarbaarheid, uitvoerbaarheid en effectiviteit. Het secundaire doel van deze studie is om subgroepen patiënten te identificeren voor wie een van beide psychotherapieën effectiever is dan de ander. Deelnemers aan dit onderzoek waren volwassen patiënten, die door hun huisarts naar een GGZ polikliniek werden verwezen, die voldeden aan de DSM-IV criteria voor een depressieve episode en matig tot ernstige depressieve klachten rapporteerden (*Hamilton Depressie Ernst Schaal* [HDRS] score ≥ 14). De deelnemers werden door middel van loting toegewezen aan KPSP of CGT. Beide behandelingsvormen werden individueel uitgevoerd en bestonden uit 16 sessies binnen 22 weken. Deelnemers met ernstig depressieve klachten (HDRS $>$ 24) kregen naast psychotherapie ook een aanvullende behandeling met antidepressiva. Er waren vijf meetmomenten: voor de start van de behandeling (week 0), gedurende de

behandeling (week 5 en 10), na afloop van de behandeling (week 22) en een nameting één jaar na de start van de behandeling (week 52). De belangrijkste uitkomstmaat was het aantal deelnemers waarbij de depressieve klachten in remissie waren ($HDRS < 8$) na afloop van de behandeling.

In **hoofdstuk 7** worden de resultaten van dit onderzoek gepresenteerd op basis van de uitkomstmaten die door beoordelaars en patiënten werden ingevuld. De hypothese hierbij was dat er geen significante verschillen tussen de condities zouden worden gevonden en dat KPSP non-inferieur aan CGT zou zijn (Aspect C en D). De data werd geanalyseerd met gegeneraliseerde schattingsvergelijkingen en gemengde model analyses, waarbij de uitkomsten van alle 341 deelnemers die door loting aan een behandelconditie werden toegewezen in de analyses werden opgenomen. Non-inferioriteitsmarges werden vooraf vastgesteld op een waarschijnlijkheidsratio (OR) van 0.49 voor remissiepercentages en Cohens d van 0.30 voor continue uitkomstmaten. Bij 24.3% van de deelnemers in de CGT conditie en bij 21.1% van de deelnemers in de KPSP conditie waren de depressieve klachten direct na afloop van de behandeling in remissie (OR=0.82; 0.45-1.50). Op geen van de uitkomstmaten werden significante verschillen tussen de condities gevonden. Non-inferioriteit van KPSP aan CGT werd aangetoond voor wat betreft de door beoordelaars en patiënten gerapporteerde gemiddelde depressiescores na afloop van de behandeling, maar kon niet worden aangetoond voor wat betreft de remissiepercentages na afloop van de behandeling en voor alle uitkomstmaten op de nameting (week 52). Deze bevindingen dragen bij aan de wetenschappelijke onderbouwing van de effectiviteit van psychodynamische psychotherapie voor depressie, maar tonen ook aan dat een kortdurende psychotherapie bij een groot deel van de patiënten dat behandeling zoekt voor een depressie episode in de Nederlandse ambulante tweedelijns GGZ niet tot een remissie van de depressie leidt.

244

Vervolgens worden in **hoofdstuk 8** de onderzoeksresultaten gepresenteerd op basis van door de behandelaren ingevulde uitkomstmaten (onderwerp D). Op de twee uitkomstmaten voor de ernst van de depressieve symptomen op het moment van de behandlesessie was een lineaire afname van de klachten te zien. Op de maat voor vooruitgang ten opzichte van de start van de behandeling, echter, was een S-vormige curve te zien, die een relatief grotere vooruitgang suggereerde in de eerste en laatste fasen van de behandeling dan in de middenfase. Ook in dit hoofdstuk werd op geen van de uitkomstmaten een significant verschil tussen de KPSP en de CGT conditie gevonden na afloop van de behandeling. Ook deze bevindingen dragen bij aan de wetenschappelijke onderbouwing van de effectiviteit van psychodynamische psychotherapie voor depressie.

Ten slotte wordt in **hoofdstuk 9** getracht om subgroepen patiënten te identificeren, waarvoor een van beide behandelmethoden effectiever zou zijn dan de andere (Aspect E). In de totale groep deelnemers werden minimale verschillen tussen de condities gevonden, maar uit 'model-based recursive partitioning' analyses kwam naar voren dat er inderdaad sprake was van differentiële effectiviteit voor bepaalde subgroepen van patiënten. KPSP werd meer effectief bevonden dan CGT in de groep matig depressieve patiënten die enkel met psychotherapie behandeld werden en

voorafgaand aan de behandeling weinig comorbide angstklachten rapporteerden ($d=-0.40$). KPSP werd meer effectief bevonden dan CGT in de groep ernstig depressieve patiënten die met zowel psychotherapie als antidepressiva behandeld werden en waarbij de depressie een jaar of langer duurde ($d=-0.31$), terwijl CGT effectiever bleek voor zulke patiënten met een duur van de depressie van korter dan een jaar ($d=0.83$). Als deze bevindingen in vervolgonderzoek gevalideerd worden, zouden dergelijke variabelen gebruikt kunnen worden om patiënten aan behandelingen toe te wijzen, hetgeen de effectiviteit van psychotherapie voor depressie zou kunnen vergroten.

Deel IV

Conclusies

Dit proefschrift wordt afgesloten met een algemene bespreking van de belangrijkste bevindingen, hun beperkingen en implicaties in **hoofdstuk 10**. Dit resulteerde in de volgende conclusies voor wat betreft de vijf onderzochte aspecten van de effectiviteit van kortdurende psychotherapie voor depressie.

A) De bevindingen in dit proefschrift suggereren dat de specifieke effectiviteit van psychologische behandeling mogelijk groter is bij patiënten met ernstige depressieve klachten dan bij patiënten met minder ernstige klachten. Deze bevinding zou belangrijke implicaties voor de klinische praktijk kunnen hebben, maar moet eerst gerepliceerd worden in (een mega-analyse van verschillende) gerandomiseerde studies.

B) De bevindingen in dit proefschrift tonen aan dat de effectiviteit van psychologische behandelingen voor depressie overschat wordt door systematische publicatie van positieve bevindingen, net zoals het geval is voor wat betreft antidepressiva. Hulpverleners, richtlijn- en beleidsmakers zouden zich er bewust van moeten zijn dat de effectiviteit van de twee belangrijkste behandelmethoden voor depressie overschat wordt. Tegelijkertijd vormen de resultaten in dit proefschrift, waarin ook de niet-gepubliceerde bevindingen opgenomen zijn, mogelijk nog steeds een overschatting van het daadwerkelijke effect van psychologische behandeling voor depressie, omdat momenteel niet kwantitatief onderzocht kan worden in hoeverre er sprake is van systematische vertekeningen in de rapportage van uitkomsten van effectiviteitonderzoek naar psychotherapie bij depressie. Zowel de originele onderzoeksprotocollen als de ruwe data van alle studies naar de effectiviteit van psychotherapie voor depressie zouden moeten worden gearchiveerd om dit onderzoek mogelijk te maken.

C) Uit dit proefschrift kwam naar voren dat de afwezigheid van significante verschillen tussen condities niet noodzakelijkerwijs betekent dat ook kan worden aangetoond dat er sprake is van non-inferioriteit. Deze bevindingen benadrukken dat non-inferioriteits- of equivalentieonderzoek moet worden gebruikt wanneer twee behandelvormen door middel van wetenschappelijk onderzoek met elkaar vergeleken worden.

D) De bevindingen in dit proefschrift dragen bij aan de wetenschappelijke onderbouwing van de effectiviteit van psychodynamische psychotherapie voor depressie in het algemeen en die van KPSP in het bijzonder. Psychodynamische psychotherapie werd effectiever bevonden dan controle condities en er werden geen significante verschillen gevonden tussen individuele KPP varianten (waaronder KPSP) en andere individuele psychotherapieën (waaronder CGT). Echter, de suboptimale kwaliteit van de onderzoeken waarop deze bevindingen gebaseerd zijn, vormen een belangrijke beperking bij de interpretatie er van. Verder is het onduidelijk in hoeverre deze bevindingen gegeneraliseerd kunnen worden naar de verschillende specifieke vormen van psychodynamische psychotherapie. Op basis van deze bevindingen kan het bewijsniveau van KPP verhoogd worden naar het hoogste niveau, maar meer onderzoek van hoge kwaliteit is nodig voordat KPP zal worden aangeraden als psychotherapie in de richtlijnen voor behandeling van depressie. De effectiviteit van de KPP variant KPSP heeft verdere wetenschappelijke ondersteuning nodig door replicatie van de studie die in dit proefschrift beschreven werd door een andere onderzoeksgroep, waarbij strenge methodologische normen gehanteerd worden. Ten slotte zou het veld van KPP effectiviteitsonderzoek verder verbreed kunnen worden, bijvoorbeeld door te onderzoeken of KPP terugval in of herhaling van de depressie kan voorkomen en de mogelijkheid om KPP via het internet uit te voeren verder te exploreren.

246

E) De mate van comorbide angstklachten en de duur van de depressieve episode zijn mogelijk factoren die gerelateerd zijn aan de differentiële effectiviteit van CGT en KPSP. Deze bevindingen moeten gevalideerd worden voordat zij gebruikt kunnen worden bij de toewijzing van patiënten aan een psychologische behandeling voor depressie, maar zij suggereren dat kennis van dergelijke factoren de effectiviteit van psychotherapie voor depressie zou kunnen verbeteren. Onderzoek hiernaar zou daarom routinematig deel uit moeten maken van toekomstige klinische studies and mega-analyses hiervan.

Ten slotte tonen de bevindingen in dit proefschrift aan dat kortdurende psychotherapie onvoldoende effectief is voor een groot aantal patiënten met een depressie dat hulp zoekt in de ambulante tweedelijns GGZ in Nederland. Deze bevindingen geven aan dat de uitgeoefende druk om de behandeling van depressies te verkorten mogelijk tot onderbehandeling kan leiden. Zij tonen ons dat de effectiviteit van psychotherapie voor depressie verder verbeterd moet worden en dat onderzoek van hoge kwaliteit dat hierop gericht is gestimuleerd en financieel ondersteund zou moeten worden.

About the author

About the author

Ellen Driessen was born on January 24th, 1982, in IJsselstein (Utrecht), The Netherlands. She spent her youth and adolescence in the city of Nieuwegein, where she completed secondary education (Gymnasium) in 2000.

She went on studying psychology at the University of Amsterdam. She passed the psychology propaedeutic (first year exam) cum laude in 2001 and developed an interest in both clinical psychology and clinical neuropsychology. During the last years of her studies, Ellen worked as a student-assistant for a randomized controlled trial examining the efficacy of individual and group cognitive-behavioral treatment for work-related stress complaints and sickness, where she wrote a master thesis examining the differential effects of work factors and personality traits on the severity of burn-out symptoms. It is during this period that she developed an interest in scientific research in the field of clinical psychology. Ellen completed her studies with an internship at the psychodiagnostic department of the Academic Medical Centre, Amsterdam and a master thesis entitled: *The memory effects of MDMA use: a literature review*. She graduated cum laude for a master's degree in clinical psychology and clinical neuropsychology in 2005.

248

After graduation, Ellen briefly worked as a psychodiagnostic staff member at the Academic Medical Centre, Amsterdam. She started her PhD-project at VU University Amsterdam in 2006. Ellen combined her PhD-project with teaching 3rd year bachelor-level clinical psychology students in writing scientific papers and started a post-doctoral training program in order to become a Dutch licensed psychologist ("GZ-psycholoog") in 2011.

Ellen is currently working part-time as a licensed psychologist in training in an outpatient mental health clinical for short-term treatment in Amsterdam. She lives together with Tim Hehenkamp in Amsterdam. Her non-scientific interests include family and friends, rowing, running, race-biking, and reading.

List of publications

Asterisks indicate publications included in thesis.

- Abbass, A., & Driessen, E. (2010). The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy (STPP) for depression: a summary of recent findings (letter to the editor). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *121*, 398–399.
- Abbass, A. A., Town, J., & Driessen, E. (2011). The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depressive disorders with comorbid personality disorder. *Psychiatry Interpersonal and Biological Processes*, *74*(1), 58-71.
- Abbass, A. A., Town, J., & Driessen, E. (2012). Intensive Short-term Dynamic Psychotherapy: a systematic review and meta-analysis of outcome research. *Harvard Review of Psychiatry*, *20*, 97-108.
- Cuijpers, P., Driessen, E., Hollon, S. D., van Oppen, P., Barth, J., & Andersson, G. (2012). The efficacy of non-directive supportive therapy for adult depression: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, *32*, 280-291.
- Cuijpers, P., van Straten, A., Driessen, E., van Oppen, P., Bockting, C., & Andersson, G. (2012). Depression and dysthymic disorders. In M. Hersen & P. Sturmey (Eds.) *Handbook of evidence-based practice in clinical psychology, vol. II. Adult disorders*. Hoboken (NJ): Wiley.
- * Driessen, E., Cuijpers, P., Hollon, S. D., & Dekker, J. J. M. (2010). Does pretreatment severity moderate the efficacy of psychological treatment of adult outpatient depression? A meta-analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *78*, 668-680.
- * Driessen, E., Cuijpers, P., de Maat, S. C. M., Abbass, A. A., de Jonghe, F., & Dekker, J. J. M. (2010). The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, *30*, 25-36.
- Driessen, E., Cuijpers, P., de Maat, S. C. M., Abbass, A. A., de Jonghe, F., & Dekker, J. J. M. (2011). De effectiviteit van kortdurende psychodynamische psychotherapie bij depressie: een meta-analyse. [The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: a meta-analysis.] In P. Luyten, W. Vanmechelen, & M. Hebbrecht, *Depressie: actuele psychoanalytische benaderingen* [Depression: current psychoanalytical approaches] (pp. 169-195). Antwerpen-Apeldoorn, Belgium/The Netherlands: Garant.
- *Driessen, E., & Hollon, S. D. (2010). Cognitive behavioral therapy for mood disorders: efficacy, moderators and mediators. *Psychiatric Clinics of North-America*, *33*, 537-555.
- Driessen, E., & Hollon, S. D. (2011). Motivational interviewing from a cognitive behavioral perspective. *Cognitive and Behavioral Practice*, *18*, 70-73.
- * Driessen, E., Van, H. L., Schoevers, R. A., Cuijpers, P., van Aalst, G., Don, F. J., ... Dekker, J. J. M. (2007). Cognitive behavioral therapy versus short psychodynamic psychotherapy in the outpatient treatment of depression: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, *7*, 58. doi:10.1186/1471-244X-7-58
- Van, H. L., Driessen, E., & de Maat, S. (2012). Effectiviteit en predictieve factoren van psychodynamische therapie (PDT) bij depressie [Efficacy and predictive factors for psychodynamic therapy for depression]. In J. Dirx & N. J. Nicolai, *Depressie en psychodynamiek* [Depression and psychodynamics]. Amsterdam, The Netherlands: Sijbbolet.

Acknowledgements

Conducting research is a joint effort and this dissertation could not have been written if it wasn't for the contributions and support of a great number of people, who I would like to acknowledge and thank here.

First of all, I would like to thank the 341 participants of the 'Praten & Pillen V' study and the thousands of **participants of the psychotherapy for depression efficacy studies** that were included in the meta-analyses and reviews in this thesis. The effort that these people took in participating in research projects during a period in their lives in which getting up in the morning might be a very hard thing to do, should not be underestimated. It is to these people, on which the field of psychotherapy for depression efficacy research is based, that I would like to dedicate this thesis.

Jack, als eerste promotor was jij de spil in dit promotietraject. Ik heb veel kunnen leren van jouw jarenlange ervaring met de uitvoer van gerandomiseerde studies in de praktijk van de Amsterdamse GGZ en vanwege onze complementaire karaktereigenschappen. Ik waardeer je echtheid, je 'hart-voor-de-zaak', je pragmatisme en je flexibiliteit. Je hebt me veel vrijheid gegeven om mijn promotietraject invulling te geven en ook daarvoor wil ik je bedanken. De energie die jij in de lijn van depressieonderzoeken steekt en het doorzettingsvermogen waarmee je deze in een lastiger wordend klimaat probeert voort te zetten is bewonderenswaardig.

252

Pim, als tweede promotor was jij de drijvende kracht achter met name het 'meta-analyse gedeelte' van dit proefschrift. De kennis die ik door jouw begeleiding op dit gebied heb kunnen opdoen is waardevol en ik prijs me daar zeer gelukkig mee. Je aimabele persoon, je grenzenloze enthousiasme voor het onderzoeksgebied en het ongelooflijke tempo waarin jij publiceert (het blijft volstrekt onduidelijk waar je naast al je andere bezigheden de tijd hiervoor vandaan haalt) zijn bijzonder. Als hoofd van de afdeling Klinische Psychologie heb je me ruimte geboden voor ontwikkeling buiten het directe terrein van het promotieonderzoek. Ook daar ben ik je dankbaar voor.

Steve, visiting Nashville in the summer of 2009 was one of the best decisions made during my PhD project. It is a great pleasure as well as an honour to work together with someone with a service record like yours, who at the same time is not afraid to help out on annoying chores if they need to be done. I greatly admire your 'pleasant persistence' in not giving up on a research question until you think it is completely understood. Working with you has been a tremendous learning experience that has improved the quality of this thesis greatly. I am very happy that you accepted our request to become my 3rd supervisor. Thank you for all of this.

Rien, er is geen beslissing genomen binnen het 'Praten & Pillen V' project zonder dat jij daarin geconsulteerd bent en zonder jouw tomeloze inzet hadden we het onderzoek niet op deze manier uit kunnen voeren. Jouw duidelijke en inhoudelijke visie op de behandeling van depressie en het onderzoek daarnaar, gestoeld op een krachtige combinatie van klinische expertise en wetenschappelijke kennis, vormde een

belangrijk aandeel in diverse discussies en heeft daarmee duidelijk vorm gegeven aan het project. Hiervoor en voor jouw prettige persoonlijkheid ben ik je dankbaar.

Graag wil ik de leden van de beoordelingscommissie, **prof.dr. Aartjan Beekman, prof.dr. Claudi Bockting, prof.dr. Jan van den Bout, prof.dr. Marcus Huibers en dr. Saskia de Maat** bedanken voor de tijd die zij genomen hebben om mijn proefschrift te lezen en te beoordelen en voor de inhoudelijke bijdrage die zij leverden aan de verdediging. I would also like thank **prof.dr. Jacques Barber** for the time and effort he took in reading and evaluating this thesis and for travelling overseas to join the defence ceremony.

Graag dank ik alle **medewerkers van Arkin/Mentrum/PuntP**, die als behandelaar, supervisor of op welke andere wijze dan ook een bijdrage hebben geleverd aan het onderzoeksproject 'Praten & Pillen V'. De (voormalige) leden van de Arkin depressieonderzoeksgroep, **Gerda van Aalst, Frank Don, Mariëlle Hendriksen, Frans de Jonghe, Simone Kool, Pieter Molenaar, Jaap Peen en Robert Schoevers**, bedank ik hartelijk voor hun waardevolle bijdragen aan en inzet voor dit onderzoeksproject over de vele jaren dat het liep en voor de prettige samenwerking. Veel dank ben ik verschuldigd aan de diverse onderzoeksassistenten die een onmisbare bijdrage hebben geleverd aan de dataverzameling door meer dan 1500 metingen uit te voeren. **Cheyenne Bilkerdijk, Rianne Bouwman, Martje Doeve, Ellen Groot, Sanne Iris Lentjes, Sandy Paulides, Asia Ruchlewska, Margo Scheffer, Suzanne Wagemans, Jeanique Willemse en Ayse Zor**, jullie inzet voor het project en het kritisch meedenken dat jullie taken soms oversteeg zijn van onschatbare waarde geweest. Hiervoor en voor de prettige samenwerking bedank ik jullie graag. **Lisanne Koomen en Dieuwertje Westra**, jullie waren lange tijd bij het project betrokken en zijn naast een geweldige steun een belangrijke bron van gezelligheid geweest. Veel dank daarvoor; ik kan me geen betere paranimfen wensen!

253

Graag wil ik **Niels Smits en Jos Twisk** bedanken voor de (statistische) bijdragen aan een aantal hoofdstukken uit dit proefschrift. De manier waarop jullie ingewikkelde statistische technieken begrijpelijk kunnen maken is bijzonder en buitengewoon behulpzaam geweest. I would like to thank **Allan Abbass** and **Erick Turner** for the valuable contributions that they made as co-authors on the papers included in this thesis. Such international collaborations are a delight.

Alle collega's van de afdeling Klinische Psychologie van de VU gedurende de afgelopen zeven jaar dank ik voor de vriendelijke en prettige collegialiteit, die maakt dat de afdeling voelt als een thuis. Mijn **collega's en cliënten bij Prezens** bedank ik voor de leerzame samenwerking, die mijn visie op depressie en het wetenschappelijk onderzoek hiernaar duidelijk beïnvloed heeft.

Lieve **(schoon-)familie en vrienden**, jullie vermogen om jaar-in-jaar-uit oprecht geïnteresseerd te blijven vragen naar de staat van mijn proefschrift is hartverwarmend

en de afleiding die jullie op zeer uiteenlopende manieren geboden hebben was broodnodig en werd zeer gewaardeerd. Hiervoor wil ik jullie allemaal bedanken. Lieve **Rig**, bedankt voor je geweldige professionele hulp bij de vormgeving van dit proefschrift.

Lieve **Papa, Mama en Inge**, jullie liefde en steun heeft aan de basis gestaan van alles. Jullie optimisme, doorzettings- en relativiseringsvermogen, loyaliteit, ordelijkheid, medemenselijkheid en sociale omgangsvormen zijn voor mij een voorbeeld. Hoewel het soms wat lastig te volgen was, met al die verschillende artikelen en ingewikkelde analyses, zijn het jullie basale vragen geweest die mede vorm hebben gegeven aan de discussie van dit proefschrift. Bedankt voor alles.

Lieve **Tim**(mie), jij maakte het hele traject in detail mee. Van het vage idee in de studententijd om misschien te willen gaan promoveren tot de stress rondom de voorbereiding van de verdediging en daar tussen in luisterde je ogenschijnlijk zonder interesseverlies naar de ellenlange verhalen over meta-analysen. Jij deed al aan progressie-bevorderende steun voordat ik dit KPSP-begrip leerde kennen en bleef dit doen, in alle fasen. Bedankt daarvoor. Ik ben blij dat jij in mijn leven bent.