

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met therapieresistente depressie de werkzaamheid van cognitieve gedragstherapie als aanvulling op de standaardzorg in vergelijking met alleen de standaardzorg?

Referentie Wiles N, Thomas L, Abel A, et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaIT randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:375-84.

Duiding André Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 469 patiënten tussen 18 en 75 jaar; gerekruteerd in 73 huisartspraktijken (V.K.) via de elektronische patiëntgegevens (herhaaldelijk voorschrift voor antidepressiva) of via rechtstreekse doorverwijzing door de huisarts naar het onderzoeksteam; 72% vrouwen, gemiddelde leeftijd 49,6 jaar; 28% voldeed aan de **ICD-10** (International Classification of Disease) criteria voor ernstige depressie; ongeveer 80% had in het verleden depressieve episodes; 70% kreeg sedert meer dan 12 maanden een antidepressivum voorgeschreven
- inclusiecriteria: resistent aan de behandeling met antidepressiva (**Beck Depression Inventory - BDI** ≥ 14 en therapietrouw aan een adequate dosis antidepressiva voor minstens 6 weken); voldoen aan de ICD-10-criteria voor depressie
- exclusiecriteria: patiënten met bipolaire stoornis, psychose of alcohol- of middelenmisbruik, patiënten die niet in staat waren een vragenlijst in te vullen, zwangere vrouwen, patiënten met depressie die reeds CGT of een andere psychotherapie volgden, begeleid werden in de tweede lijn, tijdens de afgelopen 3 jaar CGT kregen of die deelnamen aan een andere interventiestudie.

Onderzoekopzet

- gecontroleerde, gerandomiseerde, multicenter studie
- interventie: CGT + standaardzorg (n=234) versus standaardzorg (n=235)
- randomisatie gestratificeerd op basis van de huisartspraktijken; minimalisatie volgens BDI-score, al dan niet aanwezigheid van een counselor in de praktijk, voorafgaande behandeling met antidepressiva en duur van de depressieve episode
- CGT: 12 tot 18 sessies individuele CGT (gedurende 50 tot 60 minuten) onder begeleiding van in het totaal 11 ervaren therapeuten die een CGT-handleiding voor de behandeling van depressie gebruikten, een specifieke opleiding kregen voor de studie en wekelijks gesuperviseerd werden door experts in CGT
- follow-up na randomisatie: telefonisch na 3 en 9 maanden; persoonlijk contact na 6 en 12 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: respons na 6 maanden (minstens 50% vermindering in depressieve symptomen volgens de BDI-score)
- secundaire uitkomstmaten: BDI-score, remissie van de symptomen (BDI < 10), kwaliteit van leven (SF Health Survey 12), paniek, uitkomstmaten voor depressie (Patient Health Ques-

Achtergrond

Depressie is een belangrijk probleem en de werkzaamheid van antidepressiva is beperkt. In een meta-analyse van 187 studies reageerde gemiddeld 40 tot 80% van de patiënten met een majeure depressieve stoornis, dysthymie of mineure depressie, op een behandeling met tweedegeneratie antidepressiva gedurende 6 tot 24 weken naargelang de studies¹. Wanneer er geen respons is, spreken we over resistentie aan antidepressiva. In dit geval is er weinig bewijs dat andere behandelingen werkzaam zijn, bv. antipsychotica^{2,3}. Het nut van cognitieve gedragstherapie (CGT) als aanvulling op antidepressiva is tot nu toe nog niet aangetoond in grootschalig onderzoek, zodat definitieve conclusies niet mogelijk waren.

- PHQ-9) en angst (Generalised Anxiety Disorder assessment GAD-7) na 6 en 12 maanden
- intention to treat analyse.

Resultaten

- follow-up van 422 patiënten na 6 maanden en van 396 patiënten na 12 maanden
- primaire uitkomstmaat: zie tabel 1
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ remissie na 6 maanden voor de interventie- versus de controlegroep: 28% versus 15% (OR 2,30; 95% BI van 1,39 tot 3,81; NNT 8 met 95% BI van 5 tot 20)
 - ~ remissie na 12 maanden: 40% versus 18% (OR 2,74; 95% BI van 1,82 tot 4,13)
 - ~ andere criteria: zie tabel 2 op de website.

Tabel 1. Respons op de BDI na 6 maanden in de interventie- en controlegroep met gecorrigeerde Odds Ratio (95% BI), p-waarde en NNT (95% BI).

respons op de BDI		gecorrigeerde Odds Ratio (95% BI)	p-waarde	NNT
interventie	controle			
95/206 (46%)	46/213 (22%)	3,26 (2,10-5,06)	<0,001	4 (3-6)

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er, vooraleer zij hun studie uitvoerden, nog geen grootschalige studies beschikbaar waren die aantoonden dat de toevoeging van CGT aan antidepressiva werkzaam was als verdere stap in de behandeling van patiënten die niet gunstig reageren op farmacotherapie. Ze besluiten dat hun studie sterk bewijs aanbrengt voor de werkzaamheid van CGT als aanvulling op de standaardzorg (incl. antidepressiva), met een afname van de depressieve symptomen bij deze populatie.

Financiering van de studie National Institute for Health Research Health Technology Assessment dat in geen enkel stadium van de studie tussenkwam.

Belangenconflicten van de auteurs 2 auteurs zijn ex-voorzitters van de British Association for Behavioural and Cognitive Psychotherapies; samen met 1 andere auteur zijn ze nationaal en internationaal actief en auteur of mede-auteur op het vlak van depressie, zelfhulp of cognitieve gedragstherapie; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Gerandomiseerde studies over het effect van psychotherapie zijn niet gemakkelijk om uit te voeren. Toch is de hier besproken grootschalige studie goed voorbereid, nauwgezet uitgevoerd en duidelijk en gedetailleerd gerapporteerd. De auteurs zorgden dat hun studie zo dicht mogelijk aansloot bij de dagelijkse context van de eerstelijnsgezondheidszorg. De verschillende stappen van het onderzoeksprotocol zijn nauwkeurig beschreven en goed opgevolgd. Om een power van 90% te bekomen moesten de onderzoekers 472 patiënten includeren, wat door problemen bij de rekrutering niet het geval was; de power bedroeg in werkelijkheid 87% en was dus nog voldoende. De auteurs analyseerden de resultaten volgens het intention to treat-principe met multiële imputatie van ontbrekende gegevens.

Ondanks stratificatie en minimalisatie zijn er toch meerdere mogelijke risico's van bias: geen dubbele blindering (praktisch onvermijdelijk bij deze interventie), de verschillen in basiskenmerken tussen beide onderzoeksgroepen (de interventiegroep omvatte meer mannen, meer patiënten met werk en minder patiënten die sedert meer dan 1 jaar een antidepressivum namen), een grote studie-uitval in beide groepen (het ging hier vaak om mannen, jongeren, patiënten met een lagere socio-economische status, met minder sociale ondersteuning of met een minder goed fysiek functioneren) en tenslotte de controle-interventie (standaardzorg, verwijzing naar andere therapie in de eerste of tweede lijn) die tot een 'contaminatie' van de resultaten hebben kunnen leiden. Meerdere auteurs zijn sterk verbonden met het domein van de cognitieve gedragstherapie en ook dat kan een belangrijk risico van bias vormen.

De BDI is een gevalideerd meetinstrument voor de evaluatie van depressie. De zelfrapportering door de patiënt is een sterk punt van deze vragenlijst, maar kan tegelijkertijd een risico van bias inhouden wanneer de patiënt bv. wil voldoen aan de verwachtingen van de therapeut en op die manier de neiging heeft om de resultaten beter voor te stellen dan de werkelijkheid.

We weten niet waarom de auteurs kozen voor een follow-up van de primaire uitkomstmaat na 6 en na 12 maanden, terwijl de behandeling van depressie eerder een aanpak is op lange termijn.

Interpretatie van de resultaten

Het inclusiecriteria van deze studie was therapieresistente depressie. De auteurs geven zelf toe dat dit een vaag criterium is. De patiënten in deze studie hebben een relatief ernstige anamnese van recidiverende depressieve episodes en een langdurige behandeling met antidepressiva achter de rug, wat wijst op langdurige depressieve episodes, terwijl bij 43% van de patiënten tegelijkertijd ook een andere chronische pathologie en bij 75% een andere diagnose van psychiatrisch lijden vastgesteld is.

De externe validiteit van de studie is beperkt door meerdere aspecten. De exclusiecriteria zijn talrijk (o.a. een vragenlijst niet kunnen invullen) en veel patiënten weigerden om deel te nemen aan de studie (dikwijls patiënten met een lagere socio-economische status). Een ander belangrijk aspect is de sterke studie-omkadering die waarschijnlijk de kwaliteit van de interventie in gunstige zin beïnvloed heeft. Cognitieve gedragstherapie is een complexere, minder gestandaardiseerde en minder reproduceerbare interventie dan farmacotherapie. De cognitieve gedragstherapeuten die de interventie uitvoerden, waren hiervoor specifiek opgeleid. We kunnen ons dus afvragen of cognitieve gedragstherapeuten in de normale dagelijkse praktijk ook op een dergelijk niveau beschikbaar zijn.

De auteurs gaven verder geen details over de 3 patiënten uit de interventiegroep die overleden zijn tijdens de studie.

Ten slotte is er geen significant verschil in het aantal patiënten dat na 6 en na 12 maanden nog steeds antidepressiva neemt.

Resultaten in perspectief

Volgens Clinical Evidence is cognitieve gedragstherapie effectiever dan geen behandeling voor het verbeteren van de symptomen bij volwassenen met depressie (matige bewijskracht)⁴. De auteurs voegen hieraan toe dat grootschalige, gerandomiseerde, gecontroleerde studies nodig zijn bij meer representatieve populaties en in verschillende klinische settings, o.m. de eerstelijnsgezondheidszorg.

Zowel SIGN⁵ als NICE⁶ bevelen cognitieve gedragstherapie aan voor de aanpak van depressie. De richtlijn van SIGN benadrukt dat de therapeuten een goed opleidingsniveau moeten hebben, met continue nascholing en regelmatige supervisie. Deze richtlijn stelt dat cognitieve gedragstherapie aanbevolen is als optie voor patiënten met depressie (niveau van aanbeveling A).

Besluit van Minerva

Ondanks enkele beperkingen, toont deze studie van goede methodologische kwaliteit aan dat er argumenten zijn om cognitieve gedragstherapie (uitgevoerd in kwaliteitsvolle omstandigheden) aan te moedigen bij patiënten met een depressie die resistent is aan antidepressiva.

Voor de praktijk

De richtlijn van SIGN over de niet-medicamenteuze aanpak van depressie stelt dat er onvoldoende bewijs is om een aanbeveling te doen voor patiënten met therapieresistente depressie⁵. Hiervoor baseert SIGN zich op een systematische review over het effect van cognitieve gedragstherapie bij volwassenen met een majeure depressie resistent aan antidepressiva. Deze review bevatte 2 studies met bruikbare gegevens en besloot dat cognitieve gedragstherapie (15 tot 30 sessies) wel een gunstig effect had. We willen erop wijzen dat deze behandeling met het akkoord van de patiënt in een vroeger stadium van de depressie kan plaatsvinden. Blijft nog de vraag naar de toegankelijkheid en de kostprijs van cognitieve gedragstherapie in de dagelijkse praktijk. De hier besproken studie toont aan dat cognitieve gedragstherapie door specifiek opgeleide therapeuten die regelmatig supervisie krijgen, nuttig is als aanvulling op de standaardzorg bij patiënten met een depressie die niet reageert op antidepressiva.

Referenties

1. Gartlehner C, Hansen RA, Thieda P, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. Comparative Effectiveness Review No. 7. (Prepared by RTI International-University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2007.
2. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-91.
3. Wyckaert S. Aan antidepressiva een atypisch antipsychoticum toevoegen bij majeure depressie? *Minerva* 2010;9(9):104-5.
4. Price J, Butler R, Hatcher S, Von Korff M. Depression in adults: psychological treatments and care pathways. *Clin Evid (Online)* Aug 15 2007 (based on April 2006 search).
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Non-pharmaceutical management of depression in adults. A national clinical guideline. January 2010.
6. National Institute for Health & Clinical Excellence. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults. Updated edition. National Clinical Practice Guideline 90, 2010.