

Bedankt voor het downloaden van dit artikel. De artikelen uit de (online)tijdschriften van Uitgeverij Boom zijn auteursrechtelijk beschermd. U kunt er natuurlijk uit citeren (voorzien van een bronvermelding) maar voor reproductie in welke vorm dan ook moet toestemming aan de uitgever worden gevraagd.

Boom

Behoudens de in of krachtens de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën, opnamen of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikelen 16h t/m 16m Auteurswet 1912 jo. Besluit van 27 november 2002, Stb 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (postbus 3060, 2130 KB, www.reprorecht.nl) of contact op te nemen met de uitgever voor het treffen van een rechtstreekse regeling in de zin van art. 16l, vijfde lid, Auteurswet 1912.

Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16, Auteurswet 1912) kan men zich wenden tot de Stichting PRO (Stichting Publicatie- en Reproductierechten, postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp, www.cedar.nl/pro).

No part of this book may be reproduced in any way whatsoever without the written permission of the publisher.

info@boomamsterdam.nl
www.boomuitgeversamsterdam.nl

Preventie van terugval bij recidiverende depressie met cognitieve therapie

Claudi L.H. Bockting en Anne Oosterink

SAMENVATTING

Dit artikel rapporteert de uitkomsten van een gerandomiseerd gecontroleerde studie naar cognitieve therapie (CT) ter preventie van terugval bij een groep dat een zeer hoog risico loopt op terugval, namelijk patiënten met recidiverende depressies. De patiënten met recidiverende depressies ($N = 187$), die huidig in remissie zijn na het volgen van verschillende behandelingen, werden willekeurig toegewezen aan ofwel reguliere zorg, inclusief het continueren van voorgeschreven psychofarmaca, ofwel aan reguliere zorg aangevuld met kortdurende CT. Gedurende twee jaar werd depressieve terugval ('major depressive episode') bepaald. De aanvulling van CT aan de reguliere zorg resulteerde in een significant beschermend effect, dat effect intensifieerde naarmate er meer voorafgaande depressieve episodes waren geweest. Voor patiënten met 5 of meer eerdere episodes (41% van de steekproef), reduceerde CT de kans op terugval van 72% naar 46%. Onze bevindingen verbreden de bestaande evidentie dat cognitieve interventies tijdens remissie nuttig kunnen zijn in het voorkomen van terugval bij patiënten met recidiverende depressie.

De enorme bijdrage van 'major depressive disorder' aan de totale ziektelast is voornamelijk te wijten aan de sterk recidiverende aard van deze stoornis (Murray & Lopez, 1997). Terugvalpercentages lopen op tot 80% bij de afwezigheid van een profylactische behandeling (Frank et al., 1990). Recidive in (deels) behandelde populaties varieert per setting. Gerapporteerde terugvalpercentages zijn 50% na twintig jaar in de algemene populatie (Eaton et al., 1997), 40% na tien jaar bij patiënten in de eerstelijnszorg (Van Weel-Baumgarten, Van den Bosch, Hekster, Van den Hogen & Zitman, 2000), 40% binnen slechts 5

Rijksuniversiteit Groningen, Klinische Psychologie

Correspondentie: C.L.H.Bockting@rug.nl

Dit artikel is een vertaling van:

Bockting, C.L.H., Schene, A.H., Spinhoven, P., Koeter, M.W.J., Wouters, L.F., Huyser, J., Kamphuis, J.H., & DELTA Study Group (2005). Preventing Relapse/Recurrence in Recurrent Depression With Cognitive Therapy: A Randomized Controlled Trial. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 73(4), 647-657.

jaar bij psychiatrische patiënten in de ambulante zorg (Van Londen, Molenaar, Goekoop, Zwinderman & Rooijmans, 1998), en 30% binnen één jaar bij intramurale patiënten (Piccinelli & Wilkinson, 1994). Daarnaast hebben 10% tot 20% van de patiënten een chronische depressie (Angst, 1997). Uit verscheidene onderzoeken is gebleken dat het aantal eerdere depressieve episodes één van de sterkste voorspellers is van terugval (Kessing, Hansen, Andersen & Angst, 2004).

Op dit moment is het gebruik van antidepressiva als onderhoudsmedicatie de meest gebruikte preventieve strategie (Geddes et al., 2003). Deze strategie heeft zijn beperkingen, want niet alle patiënten willen deze medicatie aanhoudend gebruiken, en soms zijn antidepressiva ook niet geïndiceerd in verband met een somatische aandoening of in verband met de bijwerkingen. Therapieontrouw is een ander probleem bij deze medicatie. Geschat wordt dat therapieontrouw, geheel of gedeeltelijk, bij 15% tot 25% van de patiënten voorkomt (Johnston, 1981; Klerman, 1990). Daarnaast verdwijnt de beschermende werking tegen terugval bij het stoppen met de antidepressiva (Viguera, Baldessarini & Friedberg, 1998).

Cognitieve therapie (CT) is tijdens de acute fase van depressie, evenals onderhoudsantidepressiva, effectief in het reduceren van het aantal episodes van terugval. In CT leren patiënten depressogene gedachten en assumpties te veranderen en biedt zoals verondersteld, bescherming tegen terugval. Studies, die het aantal terugvallen vergeleken bij patiënten die behandeld werden met CT versus patiënten die met antidepressiva werden behandeld en deze medicatie later afbouwden, vonden een lager aantal terugvallen na CT dan na het stoppen met de medicatie (Blackburn, Eunson & Bishop, 1986; Evans et al., 1992; Simons, Murphy, Levine & Wetzel, 1986). Echter, de schattingen van het aantal terugvallen na CT tijdens de acute fase van de depressieve episode variëren sterk, van 74% tot 21% (binnen twee jaar). Daarnaast is CT niet beschikbaar voor alle patiënten tijdens de acute fase van depressie (Evans et al., 1992; Jarrett et al., 1998).

Er is meer bemoedigende evidentie dat psychologische interventies effectief zijn in het voorkomen van terugval na herstel (Blackburn & Moore, 1997; Fava, Grandi, Zielezny, Rafanelli & Canestrari, 1996; Fava, Rafanelli, Grandi, Conti & Belluardo, 1998; Jarrett et al., 2001; Paykel et al., 1999; Teasdale et al., 2000). Jarrett en anderen (2001) rapporteerden dat het voortzetten van CT bij patiënten die herstelden door CT terugval significant reduceerde bij een patiëntengroep met een hoger risico op een *major depressive disorder* (MDD) in vergelijking met geen onderhoudstherapie. Fava en anderen (1996, 1998) en Teasdale en anderen (2000) onderzochten antidepressiva voor acute depressie in combinatie met psychologische interventies tijdens perioden van remissie bij patiënten met recidiverende depressie. In beide studies reduceerden psychologische interventies significant terugval bij patiënten met minstens drie eerdere episodes, die hersteld waren middels het gebruik van antidepressiva.

Daarnaast rapporteerden Teasdale en anderen (2000) een positieve lineaire relatie tussen risico op terugval en het aantal eerdere episodes (drie of meer) in een groep die de reguliere zorg kregen, deze relatie werd niet geobserveerd bij de interventiegroep. Ma en Teasdale (2004) repliceerden het onderzoek van Teasdale en anderen (2000), en verkregen vergelijkbare resultaten. Hierbij moet opgemerkt worden dat deze studies patiënten uitsloten van deelname die tijdens de start van de studie niet gestopt waren met medicatie en daarnaast waren de toegepaste interventies niet alleen van cognitieve aard. Fava en anderen (1996, 1998) gebruikten psychologische interventies met enige cognitieve elementen. Teasdale en anderen (2000) paste cognitieve interventies toe in combinatie met mindfulness-meditatie.

In het huidige onderzoek voegden wij acht sessies cognitieve groepstherapie toe aan de reguliere zorg (reguliere zorg bevatte tevens geen behandeling) van herstelde patiënten met recidiverende depressie. Tot nog toe is er geen *randomized controlled trial* (RCT) uitgevoerd dat (a) patiënten met recidiverende depressie includeerde die hersteld waren ofwel met medicatie ofwel met psychologische therapie, ofwel de combinatie, ofwel zonder enige vorm van behandeling; (b) geen voorwaarden stelde aan de medicatiestatus van de cliënt bij ingang van het onderzoek; (c) een preventief programma aanbood met enkel cognitieve interventies. Onze primaire hypothese is dat voor herstelde patiënten met recidiverende depressie, de toevoeging van CT aan de reguliere zorg, terugval reduceert en/of uitstelt. In het licht van de bevindingen van Teasdale en anderen (2000), verwachten wij dat dit effect gemodereerd wordt door het aantal eerdere depressieve episodes. Als secundaire hypothesen verwachten wij dat de toevoeging van CT aan de reguliere zorg, de ernst van een depressieve episode en het aantal volgende episodes reduceert. Een laatste doel van het onderzoek was het analyseren van demografische, klinische en psychologische kenmerken tussen patiënten onder en boven het keerpunt van het aantal eerdere depressieve episodes die nodig zijn voor een potentieel voordeel van CT.

METHODE

Deelnemers

Voor deelname aan het onderzoek moesten patiënten voldoen aan de volgende criteria: (a) minstens twee 'major depressive' episodes hebben ervaren in de afgelopen vijf jaar, zoals gedefinieerd in de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*; American Psychiatric Association, 1994) en bepaald middels het *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)*; Gibbon, Spitzer & Williams, 1996) afgenomen door getrainde interviewers; (b) tijdelijk in remissie zijn, volgens de *DSM-IV* criteria, minimaal 10 weken en maximaal twee jaar (d.w.z. een hoog risico groep voor terugval); en (c) een huidige score van <10 op de *Hamilton Rating Scale for Depression* (Hamilton, 1960).

Exclusiecriteria zijn huidige manie of hypomanie of een bipolaire stoornis in het verleden, iedere psychotische stoornis (huidig en eerdere), organische hersenschade, alcohol- of drugsmisbruik, op de voorgrond staande angststoornis, recente electroshocktherapie (ECT), recente cognitieve behandeling of het verkrijgen van CT tijdens de start van het onderzoek, of huidige psychotherapie met een frequentie van meer dan twee keer per maand.

Deelnemers werden gerekruteerd vanaf februari 2000 tot september 2000 in psychiatrische centra (31% van de deelnemers) en via media-advertenties (69% van de deelnemers) in Nederland. Deelnemers ondertekenden een schriftelijke *informed consent* na een volledige beschrijving van het onderzoek. Pas na de ondertekening werden de deelnemers gerandomiseerd over de verschillende behandelingen. Het protocol was goedgekeurd door de relevante medisch ethische commissies.

Procedure

Deelnemers werden gescreend op inclusie- en exclusiecriteria met een telefonische versie van de SCID. De kappa voor interbeoordelaar-overeenstemming tussen de interviewers (psychologen/onderzoeksassistenten) aangaande inclusie- of exclusiecriteria, gebaseerd op geluidsopnames van interviews, was .77 (goede/uitstekende overeenstemming).

Deelnemers die voldeden aan de inclusiecriteria werden willekeurig toegewezen aan (a) reguliere zorg of (b) reguliere zorg plus CT in een groepsvorm. Randomisatie werd uitgevoerd middels permuted blocks en stratificatie vond plaats op de onderzoekslocatie en het type nazorg (huisarts, psychiatrisch centrum, of geen nazorg). Opeenvolgend genummerde, verzegelde enveloppen bevatten computergegenereerde kaarten met een verborgen code voor de toewijzing aan één van de behandelingen. Deze procedure werd georganiseerd en geadmistreerd door een onafhankelijke onderzoeksassistent.

Behandeling

Cognitieve therapie. De CT in de experimentele conditie betrof acht wekelijkse sessies van twee uur. Evenals in de andere studies naar terugvalpreventie (Ma & Teasdale, 2004; Teasdale en anderen, 2000), is er voor een groepsformaat gekozen, vanuit het oogpunt van kosteneffectiviteit, maar ook omdat de patiëntengroep geen huidige psychopathologie heeft. Het betrof een gesloten groep met een gemiddeld aantal groepsleden van acht (7 tot 12 leden). Elke CT-sessie volgde een vaste structuur, met agenda, het doornemen van huiswerk, uitleg over de rationale van de sessie, en het opgeven van huiswerk. Negen speciaal getrainde gedragstherapeuten (één van hen was de eerste onderzoeker) boden de preventiemodule aan; allen waren getrainde cognitief gedragstherapeuten (minimum van 5 jaar training). Alvorens de behandelingsgroepen werden uitgevoerd, ontving elke therapeut 16 uur aanvullende specifieke training. Een trainingshandleiding (beschikbaar op aanvraag bij

Claudi Bockting) werd gebruikt en reguliere supervisie werd geboden. Van alle groepsessies werden geluidsopnames gemaakt om de behandelingsintegriteit te kunnen evalueren, middels een checklist van alle specifieke interventies. Elk probleem met het volgen van het programma werd opgelost met de therapeut voorafgaand aan de volgende sessie (slechts één geval; een niet opgegeven huiswerkopdracht).

De CT was gericht op het identificeren en veranderen van disfunctionele attitudes. Anders dan bij CT voor acuut depressieve patiënten (Beck, 1987; Beck, Rush, Shaw, & Emery, 1979), was deze module niet primair gefocust op het modifieren van negatieve gedachten. Deze module startte met het identificeren van negatieve gedachten (Sessie 1) en disfunctionele attitudes, met behulp van een zelfrapportage vragenlijst met voorbeelden van attitudes en technieken zoals een verticale boog techniek (Sessies 1-3) en richtte zich vervolgens op het veranderen van deze attitudes middels cognitieve technieken, zoals het Socratisch interview en het identificeren van positieve attitudes (Sessies 3-7). Daarnaast werden patiënten aangemoedigd te oefenen met alternatieve attitudes (Sessies 6-8). In tegenstelling tot het preventieprogramma van Teasdale en anderen (2000), werden er hier geen meditatietechnieken gebruikt, maar uitsluitend cognitieve interventies die waren gericht op het veranderen van de inhoud. Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat acuut depressieve patiënten, in tegenstelling tot een normale controlegroep, de neiging hebben om meer overalgemene autobiografische herinneringen op te halen tijdens een signaalwoord-taak (i.e., meer algemene herinneringen van gebeurtenissen uit het verleden, in plaats van specifieke herinneringen van een bepaalde gebeurtenis die op een specifieke tijd en plek plaatsvond; Goddard, Dritschel, & Burton, 1996; Williams & Scott, 1988). Deze onmogelijkheid tot het ophalen van specifieke herinneringen uit het verleden wordt geassocieerd met verminderde probleemoplossende vaardigheden (i.e., Pollock Williams, 2001), negatieve lange termijn beloop van depressieve stoornissen (Peeters, Wessel, Merkelbach & Boon-Vermeeren, 2002), en moeilijkheden bij herstel van een depressie (i.e. Brittlebank, Scott, Williams & Ferrier, 1993). Anders dan bij traditionele acute CT, werd patiënten gevraagd een dagboek bij te houden van positieve ervaringen, om zodoende het opslaan (en het terughalen) van specifieke herinneringen van positieve ervaringen te verbeteren, in plaats van het behouden van overalgemene herinneringen (Sessies 4-6). Tijdens de laatste drie sessies werden specifieke terugval preventiestrategieën geformuleerd.

Reguliere behandeling. De reguliere behandeling betrof de standaard behandeling (inclusief geen zorg), die veelal werd aangeboden door de verwijzende instanties. Er waren geen restricties ten aanzien van het gebruik van psychofarmaca gedurende de gehele studie. Patiënten rapporteerden het gebruik van medicatie, psychotherapie of counseling gedurende de follow-up periode.

Onderzoeksmetingen

Terugval. Om depressieve terugval (*relapse/recurrence*) te bepalen, werd gebruik gemaakt van het *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID-I; First, Gibbon, Spitzer & Williams, 1996). Bij start van de studie (baseline) en tijdens de drie follow-up metingen (3, 12, en 24 maanden), werden de huidige episode en eerdere depressieve episodes gecontroleerd. Om te waarborgen dat de interviewer de toegewezen conditie van de patiënt niet wist, werden de deelnemers (patiënten) aan het onderzoek geïnstrueerd deze informatie niet prijs te geven aan de interviewers (psychologen/onderzoeksassistenten). Van alle interviews werden geluidsopnamen gemaakt. Twee onafhankelijke, ervaren psychiaters evalueerden, blind voor de toegewezen onderzoeksconditie, alle 108 gevallen waarin deelnemers voldeden aan de *DSM-IV* criteria voor 'major depression'. In geval van verschil werden de beoordelingen gebruikt voor verdere analyse. De kappa voor de interbeoordelaar-overeenstemming tussen de interviewers en de psychiater voor het categoriseren op terugval of geen terugval was .96, een indicatie voor een hoge mate van overeenstemming. De ernst van de terugval tijdens de follow-up periode werd getest middels de SCID (laag, <6 symptomen; redelijk, 6-7 symptomen; ernstig, 8-9 symptomen).

Ernst van depressieve residusymptomen. De 17-item *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD; Hamilton, 1960) werd gebruikt om de mate van depressieve (rest) symptomatologie te testen bij patiënten bij start van de studie. De HRSD, die afgenomen werd door psychologen/onderzoeksassistenten, blind voor de toegewezen conditie van de patiënt, is een veel gebruikt semigestructureerd klinisch interview dat een groot aantal affectieve, gedragsmatige, en biologische symptomen navraagt en acceptabele psychometrische kenmerken bezit (Rabkin & Klein, 1987). Scores kunnen variëren van 0 tot 52. Onze vier interviewers (psychologen/onderzoeksassistenten) gaven een tweede beoordeling van 17 interviews. De intraklasse correlatie (ICC) was .94, een indicatie voor een hoge mate van overeenstemming.

Disfunctionele attitudes. Disfunctionele attitudes worden getest met de Nederlandse versie van de *Dysfunctional Attitudes Scale* (DAS-A; Douma, 1991; Weissman, 1979). De DAS is een schaal van 40 items die overmatige en rigide overtuigingen meet, die volgens Beck (1987) kwetsbare factoren zijn voor depressie. Deelnemers scoren in welke mate ze het eens zijn met iedere overtuiging op een 7-puntsschaal van volledig mee eens tot volledig mee oneens. De scores kunnen variëren van 40 tot 280, waarbij hogere scores, hogere niveaus van disfunctionele attitudes impliceren. Versie A van de DAS werd gebruikt aangezien deze goede psychometrische eigenschappen bezit (Dozois, Covin & Brinker, 2003).

Stress: Dagelijkse beslommeringen ergernissen. Om de dagelijkse beslommeringen en ergernissen te meten, hebben we de *Everyday Problem Checklist* (EPCL; Vingerhoets & Van Tilburg, 1994) gebruikt. De items van de EPCL verwijzen naar stressoren van het dagelijkse leven, vooral in de domeinen werk,

ouderschap, relaties en huishoudelijke activiteiten. De EPCL meet de frequentie en het niveau van subjectieve ervaring van dagelijkse beslommingen en ergernissen, en heeft goede psychometrische eigenschappen (Vingerhoets & Van Tilburg, 1994).

Stress: Levensgebeurtenissen. Het aantal ervaren negatieve levensgebeurtenissen wordt gemeten met de 15-items checklist. In deze checklist wordt gevraagd naar de verschillende ontwikkelingsperiodes, namelijk, de kindertijd (0-15 jaar), het volwassen leven (16 jaar tot het begin van het onderzoek), en naar recente levensgebeurtenissen (de 2-jaar follow-up periode van het onderzoek). De checklist is gebaseerd op de *Negative Life Events Questionnaire* (Kraaij & De Wilde, 2001). Gebeurtenissen kunnen ervaren zijn door de deelnemer of significante anderen. Een totale score voor elke periode wordt berekend door het aantal ervaren negatieve levensgebeurtenissen in die periode op te tellen. In voorgaande onderzoeken (Garnefski, Kraaij & Spinhoven, 2001; Kraaij & De Wilde, 2001) is de voorspellende waarde van de vragenlijst goed gebleken voor de ernst van de depressieve symptomen.

Medicatie en andere psychologische behandelingen. Elke drie maanden werd informatie over ondermeer het gebruik van antidepressiva (type en dosering) en andere psychologische behandelingen (aantal sessies counseling of psychotherapie) bijgehouden met de *Trimbos Institute for Medical Technology Assessment (IMTA) Self-Report Questionnaire for Costs Associated With Psychiatric Illness (TICP)*; Hakkaart-van Roijen, Van Straten, Donker & Tiemens, 2002). Na twee jaar verzamelde de interviewer de informatie (één vraag) over het voortgezette gebruik van medicatie gedurende de follow-up periode.

Statistische Analyse

Het huidige onderzoek had een power van .90 om een tussengroepverschil van 25% in risico op terugval waar te nemen met een .05-niveau tweezijdige log-rank test voor gelijkheid in survival curves (die de *intention-to-treat*-benadering testte met minstens 84 deelnemers in elke groep en geschatte terugvalpercentages van .60 voor de reguliere zorg en .35 voor de CT groep, respectievelijk).

Om het tijdstip van de eerste terugval vast te stellen werden survival analyses uitgevoerd in twee stappen. Eerst werd een proportionele hazard benadering voor survival analyse (Cox regressie) gebruikt met terugval (*relapse/recurrence*) als de afhankelijke variabele en de behandelingsconditie als de onafhankelijke variabele. De analyse werd uitgevoerd met een *intention-to-treat*-benadering en een *completers*-analyse benadering (met alleen patiënten die minstens 5 CT sessies hadden gevolgd). In de tweede stap stelden wij een proportioneel hazard model op met terugval als afhankelijke variabele en behandelingsgroep, aantal eerdere episodes, en de interactie van behandelingsgroep met het aantal eerdere episodes, als onafhankelijke variabelen. Dit model werd gebruikt om survival (dat wil zeggen het uitblijven van depres-

sieve terugval) te schatten bij de conditie reguliere zorg plus CT, gestratificeerd op het aantal eerdere episodes. De geschatte hazard ratio werden gedefinieerd in relatie tot de baseline reguliere zorggroep met twee eerder depressieve episodes.

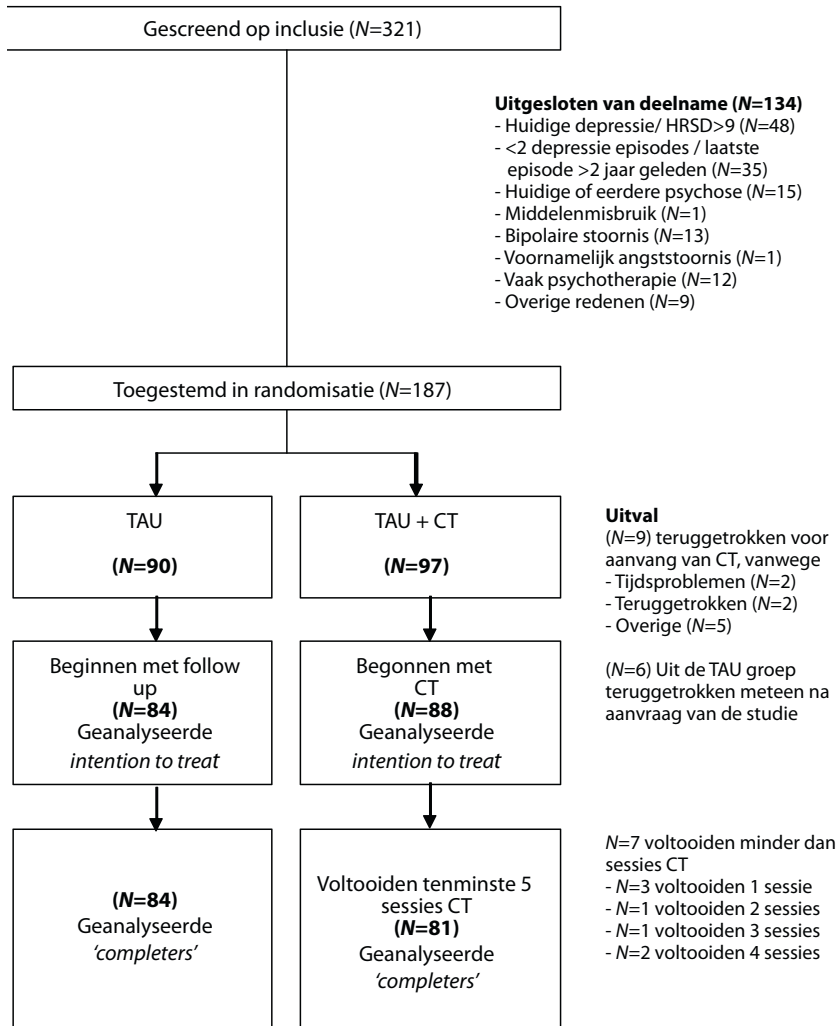
Het eindpunt van alle survival analyses was terugval. Patiënten die uit het onderzoek stapten of geen terugval meemaakten gedurende de onderzoeksperiode werden gecensureerd. Voorafgaand gebruikten we Cox regressieanalyses voor de gestratificeerde variabelen (i.e., plaats en type behandeling) om individuele ‘confounding’ of een modifierende effect van elk van deze stratificatievariabelen op het behandelingseffect parameter te testen. Geen effect van plaats van behandeling en type behandeling op het effect van de behandelingsconditie op terugval werd geobserveerd. Hierdoor konden verdere analyses uitgevoerd worden zonder deze stratificerende variabelen.

RESULTATEN

De doorstroom van de patiënten tijdens het onderzoek is afgebeeld in Figuur 1. In totaal is er met 321 potentiële patiënten contact opgenomen. Redenen van exclusie voor de studie waren (a) huidige depressie/HRSD 9 ($n = 48$), (b) minder dan twee depressieve episodes/laatste episode meer dan 2 jaar geleden ($n = 35$), (c) huidige psychose of geschiedenis met psychoses ($n = 15$), (d) verslaving aan een middel ($n = 1$), (e) bipolaire stoornis ($n = 13$), (f) predominante angststoornis ($n = 1$), (g) huidig en frequent gebruik van psychotherapie ($n = 12$), en (h) andere redenen ($n = 9$), bijvoorbeeld, niet bereid tot participatie in een groep of zorgen over de tijdsduur. Alle overgebleven 187 patiënten voldeden aan de inclusiecriteria, en stemden toe met randomisatie. Voor de *intention-to-treat* analyses werden 15 patiënten (*dropouts*) uitgesloten, 9 van de CT groep omdat deze patiënten geen enkele sessie bijwoonden en 6 van de reguliere zorggroep omdat zij onmiddellijk stopten met het onderzoek. Dropouts ($n = 15$) waren enigszins jonger dan de *intention-to-treat* groep ($N = 172$), $t(170) = -2.25, p = .03$ (*dropout*; $M = 38.9, SD = 10.6$; *intention-to-treat* groep: $M = 44.8, SD = 9.5$) maar gelijk op alle andere kenmerken. Voor de *completers*-analyses, sloten we 7 extra patiënten van de CT groep uit, omdat zij minder dan vijf sessie bijwoonden. Bij de vergelijking van deze patiënten met de patiënten die minstens vijf sessies volgden ($n = 81$), bleken er twee significante verschillen aanwezig te zijn. *Non-completers* waren jonger, $t(170) = -2.85, p = .01$ (<5 sessies: $M = 36.9, SD = 8.7$; ≥ 5 sessies: $M = 46.6, SD = 8.7$) en hadden een lagere score op de ‘Dysfunctional Attitude Scale’, $t(170) = -2.01, p = .05$ (<5 sessies: $M = 97, SD = 21.2$; ≥ 5 sessies: $M = 121.4, SD = 29.1$).

Kenmerken van patiënten

Demografische en klinische kenmerken van de *intention-to-treat* groep zijn samengevat in Tabel 1. Beide groepen werden vergeleken op elk van de variabelen (allen $ps > .10$), behalve het aantal eerdere episodes, $\chi^2(1, N = 172)$



Figuur 1 Stroomdiagram van patiënten in de studie, inclusief uitval

= 4.43, $p = .04$ (77/88 in de CT groep hadden meer dan twee eerdere episodes tegenover 63/84 in de reguliere zorggroep); de subjectieve ervaring van dagelijkse beslommeringen en ergernissen, $t(170) = 2.27, p = .03$ (voor CT, $M = 3.5, SD = 1.0$; voor reguliere zorg, $M = 3.8, SD = 0.8$); en ervaring van negatieve levensgebeurtenissen voor het 16^e levensjaar, $\chi^2(1, N = 172) = 6.74, p < .01$ (84/88 in de CT groep rapporteerden negatieve levensgebeurtenissen tegenover 70/84 in de reguliere zorggroep). Om te onderzoeken of de initiële verschillen in deze variabelen leiden tot ongewenste confounding of modificatie van het effect van de behandelingsconditie, hebben we eerst een Cox regressie model toegepast met behandelingsconditie (c), potentiële derde variabele (pc), en de c

Tabel 1. Demografische en klinische kenmerken

<i>Kenmerk</i>	<i>Cognitieve Therapie (n=88)</i>	<i>Treatment As Usual (n=84)</i>
Geslacht, vrouwelijk (%)	73	74
Blank (%)	98	99
Leeftijd (jr; $M \pm SD$)	45.9 \pm 9.1	43.4 \pm 9.8
Aantal jaren onderwijs ($M \pm SD$)	14.1 \pm 2.5	14.4 \pm 2.6
Burgerlijke staat (%)		
Alleenstaand	19	29
Gehuwd / samenwonend	59	57
Gescheiden / weduwe(naar)	22	12
Huidige soort behandeling (%)		
Huisarts	32	25
Psychiatrische begeleiding	29	33
Geen behandeling	39	42
Antidepressieve medicatie (%)	52	50
HRSD-17 score ($M \pm SD$)	3.8 \pm 2.8	3.7 \pm 2.9
Eerdere episoden		
>2 eerdere episoden (%)	88	75
Mediaan eerdere episoden \pm IQR	4 \pm (3-7)	3 \pm (2-6)
Leeftijd bij ontstaan (jr; $M \pm SD$)	28.7 \pm 12.6	28.1 \pm 12.5
Sociale klasse (%)		
Klasse 1 – bv. schoonmaker	61	56
Klasse 2 – bv. verpleegster	30	29
Klasse 3 – bv. manager	9	15

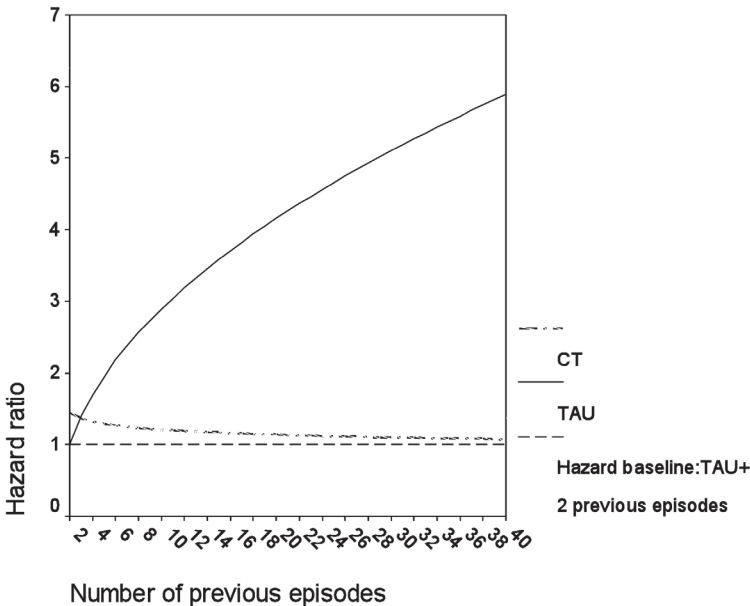
x pc interactie. Wanneer de interactieterm niet significant bleek te zijn, werd de behandelingseffect parameter in het model, met behandelingenconditie als enige afhankelijke variabele, vergeleken met de waarde in het model met de behandelingenconditie en de potentiële derde variabele. Deze procedure werd uitgevoerd voor elke potentiële derde variabele in de intention-to-treat analyses en de *completers* analyses, zonder dat er een derde variabele effect werd aangetroffen; een modererend effect werd wel aangetroffen voor het aantal eerdere depressieve episodes. Derhalve zijn het aantal eerdere episodes en de

interactie van eerdere episodes met de behandelingsconditie in alle analyses opgenomen als covariaten.

Effect van Cognitieve Therapie

Cox regressie intention-to-treat analyses, met eerdere episodes als covariaat, toonden een significant interactie-effect tussen eerdere episodes en behandelingsconditie aan, *Wald statistic* (1, $N = 172$) = 6.52, $p = .01$, hazard ratio = .57, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) = 0.37 tot 0.88; voor behandelingsconditie effect, *Wald statistic* (1, $N = 172$) = 1.20, $p = .27$, hazard ratio = 1.45, 95% BI = 0.75 tot 2.81; voor het effect van aantal eerdere episodes, *Wald statistic* (1, $N = 172$) = 11.09, $p < .01$, hazard ratio = 1.62, 95% BI = 1.22 tot 2.16. Verschillen in uitkomsten waren afhankelijk van het aantal eerdere depressieve episodes. De resultaten waren gelijk voor de ‘completers’ groep.

Om survival te vergelijken in de twee groepen voor het aantal eerdere episodes, hebben we gebruik gemaakt van een fitted proportioneel hazard model om survival te schatten in beide groepen, gestratificeerd op het aantal eerdere episodes. De hazard ratio waren gedefinieerd in vergelijking tot de baseline groep (reguliere zorg) met twee eerdere episodes. Een verhoogde hazard ratio voor de reguliere zorggroep indiceert dat het risico op terugval stijgt met het aantal eerdere episodes. Figuur 2 laat zien dat bij patiënten in de reguliere zorggroep, de hazard stijgt (hun survival verwachting daalt) met het aantal eerdere episodes (*intention-to-treat*). Bij patiënten in de CT groep is het effect van het aantal episodes veranderd, en zelfs enigszins tegengesteld, hoewel



Figuur 2. Hazard ratios van CT en TAU (N = 172, intention-to-treat)

niet significant. Met een stijgend aantal eerdere episodes lijkt de CT een toenemend beschermend effect te bieden.

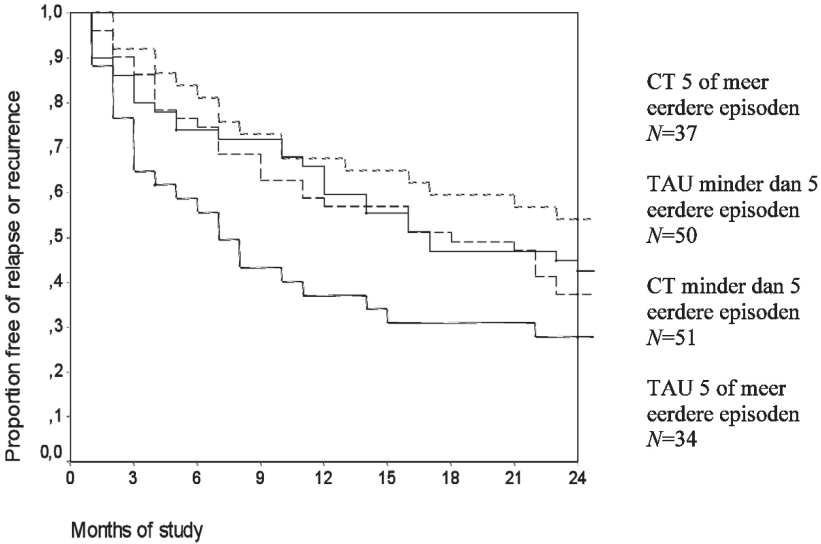
De omslag in conditie-effect was volgens dit model bij drie episodes. Wel waren verschillen rond dit omslagpunt klein. Statistisch significant werden de verschillen vanaf vijf of meer eerdere episodes. Dichotomisering van het aantal eerdere episodes, bij minder dan vijf tegenover vijf of meer eerdere episodes, toonde een significant interactie-effect aan tussen behandelingsconditie en eerdere episodes, *Wald statistic* (1, $N = 172$) = 5.07, $p = .02$, hazard ratio = .40, 95% BI = 0.18 tot 0.88; voor behandelingsconditie effect, *Wald statistic* (1, $N = 172$) = 1.90, $p = .66$, hazard ratio = 1.12, 95% BI = 0.67 tot 1.85; voor het effect van minder dan vijf tegenover vijf of meer eerdere episodes, *Wald statistic* (1, $N = 172$) = 3.12, $p = .08$, hazard ratio = 1.64, 95% BI = 0.95 tot 2.84. Figuur 3 laat de survival curven zien die terugval vergelijkt in de CT groep versus de reguliere zorggroep voor patiënten met minder dan vijf eerdere episodes ($n = 101$; 63% voor CT tegenover 59% voor reguliere zorg) tegenover vijf of meer eerdere episodes ($n = 71$; 46% voor CT tegenover 72% voor reguliere zorg). Dit figuur laat kleine verschillen zien tussen reguliere zorg versus CT voor de groep patiënten met minder dan vijf episodes ($p = .01$).

Gedurende de totale onderzoeksperiode van 24 maanden steeg het cumulatieve percentage voor terugval voor de 71 patiënten met vijf of meer eerdere episodes bij de reguliere zorggroep tot 72% (95% BI = 56% tot 86%, $n = 34$) in vergelijking tot 46% bij de CT patiënten (95% BI = 30% tot 62%, $n = 37$). Er was dus sprake van 26% reductie van risico op terugval in de CT groep. Het 26% verschil in cumulatieve terugvalpercentages werd bereikt in de eerste 3 maanden en bleef stabiel gedurende de follow-up periode. Voor de 101 patiënten met minder dan vijf eerdere episodes waren deze cumulatieve terugval percentages 59% (95% CI = 45% tot 72%, $n = 50$) voor de reguliere zorggroep in vergelijking tot 63% (49% tot 75%, $n = 50$) voor CT patiënten.

Secundaire resultaten: De mate en ernst van terugval

Secundaire analyses werden gebruikt om het effect te exploreren van de behandeling op ernst van depressie en aantal malen dat patiënten terugval meemaakten gedurende de twee jaar follow-up periode. We gebruikten de *general linear model univariate analysis of variance* (ANOVA) benadering, met de ernst van depressie als de afhankelijke variabele, en behandelingsconditie, aantal eerdere episodes (<5 tegenover ≥ 5), en de interactie van behandelingsconditie en aantal eerdere episodes als onafhankelijke variabelen.

Om de ernst van terugval te vergelijken, berekenden we de gemiddelde ernst van alle terugvallen (laag, redelijk, of ernstige depressieve terugval). De interactie van behandelingsconditie met eerdere episodes was significant, $F(1,168) = 3.79$, $MSE = 1.37$, $p = .05$. De gemiddelde ernst van terugval bleek lager te zijn voor patiënten met vijf of meer eerdere episodes, dan de gemiddelde ernst was voor de regulier zorggroep (≥ 5 eerdere episodes: voor reguliere zorg,



37	34	30	27	25	24	22	21	15	CT, 5 of meer	Overblijvende N na gebeurtenissen of dropouts
50	40	36	35	29	26	22	22	16	TAU, minder dan 5	
51	44	38	32	29	29	25	24	14	CT, minder dan 5	
34	22	18	14	12	10	10	10	6	TAU, 5 of meer	

Figuur 3. Terugval bij patiënten met minder dan 5 eerdere episoden en patiënten met 5 of meer eerdere episoden behandeld met aanvullende cognitieve groepstherapie (CT) of Treatment As Usual (TAU).

$M = 1.60, SD = 1.10$; voor CT, $M = 1.39, SD = 1.15$). Om het aantal keer dat patiënten terugval ondergingen te vergelijken, hebben we de verschillen in de follow-up periode omgezet in recidive per 'twee jaar at risk'. De ANOVA's lieten een significante interactie zien tussen behandelingsconditie met eerdere episodes, $F(1,166) = 3.94, MSE = 1.04, p = .05$. Het gemiddeld aantal recidive was minder in de CT groep dan in de reguliere zorggroep bij patiënten met vijf of meer eerdere episodes (ffl5 eerdere episodes: bij de reguliere zorg, $M = 1.35, SD = 1.10$; bij de CT, $M = 0.78, SD = 0.98$; <5 eerdere episodes: bij de reguliere zorg, $M = 0.94, SD = 0.94, SD = 1.08$; bij de CT, $M = 1.00, SD = 0.95$).

Gebruik van medicatie en andere vormen van behandeling

Om te onderzoeken of de reductie in terugval in de experimentele groep ondergeschikt was aan gebruik van antidepressiva of andere psychologische behandelingen, vergeleken we de proporties patiënten met minder dan vijf eerdere episodes versus patiënten met vijf of meer episodes over beide condities die deze medicatie gebruikten en andere psychologische behandelingen waren

Tabel 2. Behandeling van de laatste episode en andere behandelingen voor depressie voor patiënten in TAU and CT over een periode van 2 jaar.

<i>Variabele</i>	<i>Cognitieve Therapy</i>		<i>Treatment As Usual</i>	
	<i>(n=88)</i>		<i>(n=76)^a</i>	
	<i>ff15 eerdere episoden (n=37)</i>	<i><5 eerdere episoden (n=51)</i>	<i>ff15 eerdere episoden (n=34)</i>	<i><5 eerdere episoden (n=50)</i>
Behandeling van de laatste episode voorafgaand aan het de onderzoeksdeelnemer (%)				
Antidepressiva totaal	70.3	78.5	66.6	76.0
Geen behandeling	13.5	3.9	13.3	10.9
Alleen antidepressiva	13.5	11.8	20.0	13.0
Alleen psychotherapie / counseling	10.8	17.6	6.7	10.9
Combinatie van psychotherapie / counseling + antidepressiva	56.8	66.7	53.3	63.0
Anders	5.4	0.0	6.7	2.2
Behandeling gedurende follow-up (%)				
Antidepressiva totaal	64.8	68.6	73.4	64.1
Geen behandeling	21.6	21.6	20.0	26.1
Alleen antidepressiva	24.3	19.6	36.7	17.4
Alleen psychotherapie / counseling	10.8	9.8	6.7	13.0
Combinatie van psychotherapie / counseling + antidepressiva	40.5	49.0	36.7	39.1
Anders	1.1	2.7	0.0	4.3

ondergaan tijdens de follow-up periode. In tabel 2 is voor alle vier groepen weergegeven welke behandeling gevolgd is bij de laatste depressieve episode voordat het onderzoek startte en welke behandeling gevolgd is voor depressieve klachten gedurende de twee jaar van het onderzoek. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de vier groepen in proportie van medicijngebruik of andere psychologische behandelingen: behandeling van de laatste depressie, $\chi^2(12, N = 164) = 10.21, p = .60$; behandeling tijdens follow-up, $\chi^2(12, N = 164) = 8.58, p = .74$. Selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs) waren de meest voorkomende voorgeschreven antidepressiva. Het vergelijken van

de dosis in milligrammen van fluoxetine dagelijkse dosis equivalenten, gedurende de hele follow-up periode, leverde geen significante verschillen op voor de vier groepen (kleinste $p = .34$; ≥ 5 eerdere episodes: bij de CT, $M = 12.1$, $SD = 11.5$; bij de reguliere zorg, $M = 10.0$, $SD = 11.1$; < 5 eerdere episodes: bij de CT, $M = 10.5$, $SD = 10.5$; bij de reguliere zorg, $M = 12.0$, $SD = 13.5$). Daarnaast bestudeerden we in beide groepen (minder dan 5 episodes versus 5 of meer episodes) of het effect van behandelingsconditie op terugval was gemodereerd door type psychologische nazorg en de interactie van deze nazorg met behandelingsconditie. In deze analyses werden geen effecten op terugval gevonden voor type nazorg en de interactie van deze nazorg met behandelingsconditie; type nazorg en behandelingsconditie interactie: < 5 eerdere episodes, *Wald statistic* ($1, N = 97$ [4 missen]) = 0.92 , $p = .34$; hazard ratio = 0.57 , 95% BI = 0.18 tot 1.80 ; ≥ 5 eerdere episodes, *Wald statistic* ($1, N = 67$ [4 missen]) = 0.62 , $p = .43$, hazard ratio = 1.70 , 95% BI = 0.46 tot 6.31 .

Het effect van antidepressiva werd op twee manieren meegenomen in het Cox regressiemodel: (a) adequaatheid van de medicatie op twee toetsmomenten (6 maanden) voor terugval (< 20 -mg fluoxetine equivalent tegenover ≥ 5 0-mg equivalente fluoxetine) en (b) gemiddelde equivalente dosis gedurende de follow-up en de interactie van deze dosis met behandelingsconditie. Deze analyses toonden geen effect aan op terugval van adequaatheid van medicatie voor terugval of voor de interactie van de adequaatheid met behandelingsconditie: bij patiënten met < 5 eerdere episodes, *Wald statistic* ($1, N = 93$ [8 missen]) = 1.16 , $p = .28$, hazard ratio = $.55$, 95% BI = 0.18 tot 1.64 ; bij patiënten met ≥ 5 eerdere episodes, *Wald statistic* ($1, N = 69$ [2 missen]) = 0.50 , $p = .48$, hazard ratio = 1.61 , 95% BI = 0.43 tot 5.94 . Voor gemiddelde equivalente dosis tijdens de follow-up periode en de interactie van deze dosis met behandelingsconditie, werd eveneens geen effect op terugval gevonden: bij patiënten met minder dan vijf eerdere episodes, *Wald statistic* ($1, N = 96$ [5 missen]) = 1.44 , $p = .23$, hazard ratio = 0.98 , 95% BI = 0.94 tot 1.02 ; bij patiënten met ≥ 5 eerdere episodes, *Wald statistic* ($1, N = 69$ [2 missen]) = 1.21 , $p = .27$, hazard ratio = 1.03 , 95% BI = 0.98 tot 1.09 . Hieruit valt af te leiden dat het effect van CT niet gemodereerd blijkt te zijn door type nazorg of gebruik van antidepressiva.

Vergelijking van patiënten met minder dan vijf eerdere episodes tegenover patiënten met vijf of meer eerdere episodes

Explorerende analyses werden uitgevoerd om verschillen te identificeren, op een .05 niveau, tussen patiënten met minder dan vijf eerdere episodes versus patiënten met vijf of meer eerdere episodes per conditie op demografische, klinische en psychologische baseline kenmerken. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de CT en reguliere zorg condities in deze variabelen, bij patiënten met minder dan vijf eerdere episodes en bij patiënten met vijf of meer episodes.

Significante verschillen tussen de patiënten met minder dan vijf eerdere episodes en patiënten met vijf of meer eerdere episodes, werden gevonden in leeftijd waarop de depressie begon, aantal jaren geleden dat de eerste depressie begon, lengte van remissie en aantal patiënten met een familielid met een psychiatrische ziekte. Zoals te lezen in tabel 3 rapporteerden patiënten met vijf of meer eerdere episodes hun eerste depressieve episode op een jongere leeftijd, $t(170) = 6.83, p < .01$ ($M = 21.5, SD = 11.8$ tegenover $M = 33.3, SD = 10.7$; de bise-riële correlatie van leeftijd waarop de depressie begon met aantal eerdere episodes, i.e., ≥ 5 tegenover < 5 eerdere episodes, was .59); rapporteerden hun eerste depressie langer geleden, ongelijke varianties $t(120.70) = -9.68, p = .01$ ($M = 24.6, SD = 11.2$ tegenover $M = 10.3, SD = 8.21$); minder deelnemers waren meer dan 6 maanden in remissie sinds hun laatste episode, $\chi^2(1, N = 172) = 6.13, p = .01$ (42% [30/71] waren meer dan 6 maanden in remissie tegenover 61% [62/101]); en meer van hen hadden familieleden met een psychiatrische ziekte, $\chi^2(1, N = 157$ [15 missen]) = 6.36, $p = .01$ (84% [53/63] onder patiënten met ≥ 5 eerdere episodes tegenover 66% [62/94] in de andere groep, hadden een familielid met een psychiatrische ziekte).

Een Cox regressieanalyse met de leeftijd waarop de eerste depressie begon (*first onset*), werd uitgevoerd om te onderzoeken of het significante effect van behandelingsconditie op terugval bij interactie met eerdere episodes gemode-reerd werd door leeftijd waarop de depressie begon. Deze analyses werden vergeleken met het nulmodel om hun invloed op terugval gedurende 24 maanden vast te stellen. Geen effect op terugval werd gevonden voor leeftijd waarop de depressie begon op de interactie van behandeling met eerdere episodes, *Wald statistic* (1, $N = 172$) = 6.96, $p < .01$, hazard ratio = .55, 95% BI = .35 tot .86.

DISCUSSIE

We onderzochten een preventief programma met enkel cognitieve interventies bij patiënten met recidiverende depressie die waren hersteld door medicatie en/of psychologische therapie of zonder enige vorm van behandeling. Onze bevindingen laten zien dat het aanvullen van de reguliere zorg (inclusief geen behandeling) met CT tot een significant beschermend effect leidt, dat intensi-veert met het aantal eerdere episodes die de patiënt heeft ervaren (een beken-de voorspeller voor terugval).

Het heilzame effect dat in de CT groep werd geobserveerd, kon niet worden toegeschreven aan andere psychologische behandelingen of het gebruik van antidepressiva. Hoewel het mogelijk is dat CT een positief effect had op thera-pietrouw en/of de gevoeligheid voor antidepressiva of andere psychologische behandelingen, lijkt het waarschijnlijker dat medicatie en aanvullende psy-chologische behandelingen evenredig bijdroegen aan de preventie van terug-val in beide groepen. De huidige bevindingen tonen aan dat cognitieve behan-

Tabel 3. Demografische, klinische en psychologische kenmerken: patiënten met minder dan 5 eerdere episoden en met 5 of meer episoden.

Variabele	Patiënten met 5 of meer eerdere episoden		Patiënten met minder dan 5 eerdere episoden		Statistische significantie (p)
	(n=71)		(n=101)		
	CT (n=37)	TAU (n=34)	CT (n=51)	TAU (n=50)	
Leeftijd (jr, M ± SD)	47.2 ± 8.9	44.9 ± 9.8	44.9 ± 9.2	42.4 ± 9.8	ns
Leeftijd bij ontstaan (jr, M ± SD)	21.5 ± 11.1	22.1 ± 12.1	34.4 ± 10.6	32.3 ± 10.8	<.01a
Jaren sinds eerste depressie (M ± SD)	26.2 ± 10.3	22.8 ± 12.1	10.5 ± 7.4	10.1 ± 9.1	<.01a
Meer dan 6 maanden in remissie (%)	38 (14/37)	47 (16/34)	63 (32/51)	60 (30/50)	<.01a
Antidepressiva bij de laatste episode (%)	70 (26/37)	77 (26/34)	78 (40/51)	78 (39/50)	ns
Psychiatrische stoornis in de familie (%) ^b	83 (30/36)	85 (23/27)	64 (32/50)	68 (30/44)	<.01a
DAS-A score (M ± SD)	120.2 ± 29.9	136.0 ± 38.2	120.5 ± 29.8	124.5 ± 35.3	ns
HRSD-17 score (M ± SD)	3.77 ± 2.82	4.00 ± 3.08	4.00 ± 2.95	3.48 ± 2.78	ns
Aantal life events (M ± SD) ^c	6.81 ± 4.54	6.71 ± 5.57	7.41 ± 6.32	7.96 ± 7.58	ns
Aantal daily hassles (M ± SD)	3.10 ± .72	3.45 ± .70	3.24 ± .75	3.33 ± .63	ns

Noot. ^aSignificant verschil tussen patiënten ≥ 5 versus < 5 episoden. ^bPsychiatrische stoornis in de familie is onbekend bij 15 patiënten. ^cAantal life events ontbreekt bij 1 persoon.

a 8 patiënten binnen TAU vielen uit; behandeling van de laatste episode en tijdens de follow-up is onbekend.

deling terugval significant reduceerde bij hoge risico patiënten die circa vijf of meer eerdere episodes ervoeren (i.e., 41% van de steekproef) en die in remissie waren na het volgen van verscheidene behandelingen. Van de patiënten met vijf of meer eerdere episodes viel gedurende de voorgaande twee jaar, 72% terug tegenover 46% in de reguliere zorg- en CT groepen. Dit impliceert dat 3.8 patiënten behandeld moeten worden met CT om te voorkomen dat één patiënt terugvalt. Bovendien reduceerde CT het aantal keren dat een patiënt een terugval had en de ernst van de depressie. CT had geen significant beschermend

effect bij patiënten met twee voorgaande episodes. Deze schijnbare indicatie van het aantal episodes dat een patiënt gehad moet hebben voordat CT een heilzame werking heeft, moet voorzichtig geïnterpreteerd worden wegens de bescheiden steekproefgrootte.

Deze bevindingen repliceren en borduren voort op de bevindingen van Teasdale et al. (2000); Ma & Teasdale (2004), waarin een positieve lineaire relatie werd gevonden tussen risico op terugval en aantal eerdere episodes in de reguliere zorggroep, maar niet in de interventiegroep. We observeerden een gelijke associatie, hoewel het geschatte aantal eerdere depressieve episodes nodig voor werking van de cognitieve interventie hoger leek in ons onderzoek (i.e., vijf in plaats van drie episodes).

Hoe is dit differentiële effect te verklaren? Segal, Teasdale en collega's (Segal, Williams, Teasdale & Gemar, 1996; Segal, Williams & Teasdale, 2002; Teasdale, Segal & Williams, 1995) suggereren twee mogelijke verklaringen. Ten eerste veronderstellen zij dat depressief denken voortkomt uit herhaalde associaties tussen de depressieve gemoedstoestand en negatieve denkpatronen. De versterking van deze associaties met herhaalde episodes zou bijdragen aan een verhoogd risico op terugval na elke opvolgende episode. Dit geobserveerde hogere risico op terugval voor drie of meer eerdere episodes wordt toegeschreven aan autonome terugvalprocessen, waarbij depressogene gedachtepatronen reacteren door dysforie. Na herhaalde ervaringen met depressieve episodes is minder omgevingsstress nodig om aanleiding te geven tot een depressieve terugval (Post, 1992). Het profylactische effect van *Mindfulness Based CT* interventies zou ontstaan door het onderbreken van terugvalprocessen op het moment van mogelijke terugval middels het reduceren van de mate van reactivatie van depressieve denkpatronen door neerslachtigheid, die verantwoordelijk zou zijn voor terugval (Segal et al., 2002; Teasdale et al., 2000). De tweede verklaring voor het differentiële preventieve effect van de cognitieve interventie die geopperd werd, door Segal en collega's, is dat er wellicht meerdere types depressie zijn. Sommige depressies kunnen sterk gerelateerd zijn aan reacties op levensgebeurtenissen, zoals wellicht binnen de patiëntengroep met minder eerdere depressieve episodes in ons onderzoek. Het andere type van depressie ontwikkelt zich mogelijk door rumineren, zoals binnen de groep patiënten met een hoger aantal eerdere episodes. Ma en Teasdale (2004) vonden in hun onderzoek dat CT gebaseerd op mindfulness effectief is in het reduceren van autonome, vermoedelijk intern opgeroepen, terugval, maar dat deze vorm van CT ineffectief was in het reduceren van terugval geassocieerd met levensgebeurtenissen.

Consistent met de bevindingen van Teasdale et al. (2000) en Ma en Teasdale (2004), vonden wij dat in de patiëntengroep met vijf of meer eerdere episodes, naast een langere geschiedenis van depressie en een kortere periode van remissie sinds de laatste episode, dat de leeftijd waarop de eerste depressie begon significant lager was (11-12 jaar), wat eveneens wijst op subpopulaties. Het feit dat in deze groep meer patiënten waren met een familielid met een

psychische stoornis, wijst mogelijk op (meer) endogeniteit. Het kan zijn dat de groep patiënten, gekenmerkt door een lagere leeftijd waarop de depressie begon en meer eerdere episodes, lijden aan een meer biologische subtype van depressie, met een zwakkere link tussen stress en terugval. Hoewel we geen verschillen aantreffen tussen de twee groepen voor dagelijkse beslommeringen en ergernissen, en levensgebeurtenissen, kunnen we deze verschillen niet uitsluiten in relatie tot terugval, aangezien we de exacte timing van de levensgebeurtenissen niet kenden om te verifiëren dat stress aanwezig was voorafgaand aan de depressieve terugval. Tevens vonden we geen verschillen tussen de twee groepen wat betreft gerapporteerde aversieve kindertijdervaringen, in tegenstelling tot de bevindingen van Ma en Teasdale.

Wij duiden op een mogelijk beschermend effect van CT op terugval in patiënten met meer eerdere episodes door reductie van residuele symptomen. Residuele symptomen in herstelde patiënten zijn een bekende voorspeller van terugval (e.g., Fava, 1999; Thase et al., 1992). Ondanks dat de scores op de HRSD minder dan 10 waren bij aanvang van het onderzoek, gelijk aan de geobserveerde niveaus van de herstelde patiënten bij aanvang van het onderzoek van Teasdale et al. (2000) en Ma en Teasdale (2004), is het mogelijk dat onze CT interventie zonder dat dit werd voorzien de mate van residuele symptomen reduceerde, terwijl deze risicofactor voor terugval niet werd beïnvloed door reguliere zorg in de hoog risico controlegroep.

Naar ons weten is er geen ander onderzoek dat patiënten met recidiverende depressie die hersteld zijn door medicatie en/of psychologische therapie of zonder enige vorm van behandeling onderzochten, zonder restricties op medicatiegebruik bij aanvang van het onderzoek en tevens een preventief programma inzetten met enkel cognitieve interventies, aangeboden door meerdere therapeuten. Dit onderzoek was ontworpen om externe validiteit te maximaliseren, wat wijst op een goede generaliseerbaarheid van de bevindingen. In tegenstelling tot andere onderzoeken, was de behandeling van de laatste episode in dit onderzoek niet alleen met medicatie (Fava et al., 1996, 1998) of exclusief met CT (Jarrett et al., 2001), maar eveneens met andere psychotherapieën, psychiatrische hulp, counseling, of zonder enige vorm van behandeling. Er waren geen restricties voor medicijngebruik bij aanvang van de studie. Fava et al. (1996, 1998) en Teasdale et al. (2000) lieten alleen patiënten participeren in hun studie die geen klachten rapporteerden na het stoppen van medicatiegebruik. Dit verschil in patiëntenpopulatie verklaart wellicht waarom het aantal eerdere depressieve episodes nodig voor een beschermende werking van de cognitieve interventie hoger was in ons onderzoek.

Dit onderzoek onderscheidt zich daarnaast van andere studies met betrekking tot de gebruikte preventieve interventie (Fava et al., 1996, 1998; Ma & Teasdale, 2004; Paykel et al., 1999; Teasdale et al., 2000, 2001). In andere CT programma's werd gesteld dat naast cognitieve interventies, aanvullende interventies essentieel zijn, zoals bijvoorbeeld in Teasdale et al. (2000) en het onderzoek van Ma en Teasdale (2004) naar op mindfulness gebaseerde CT met

meditatie-interventies waarbij afstand nemen gezien wordt als het essentiële ingrediënt (Teasdale et al., 2001). Het is denkbaar dat cognitieve interventies alleen, zoals gebruikt in dit onderzoek, eveneens leiden tot het afstand nemen van gedachten en hierdoor de mate waarin patronen van depressief denken de neerslachtige stemming reactiveert, reduceert. Het kan zijn dat de gedeelde noemer (*common pathway*) voor verschillende vormen van preventieve therapieën ligt in het leren focussen op subjectieve ervaringen en cognities zonder deze te veroordelen, vermijden of onderdrukken. Verdere procesonderzoeken zijn nodig om de bewering te valideren dat sommige interventies zoals meditatietraining meer passend en effectief zijn in het bereiken van dit doel dan andere cognitieve interventies, die eveneens patiënten instrueren hun cognities te monitoren en onderzoeken op een niet-veroordelende wijze.

Ondanks deze algemeen positieve bevindingen zijn er enkele beperkingen aan dit onderzoek. Een beperking van het huidige onderzoek was dat er geen controle was op non-specifieke factoren, zoals de extra aandacht en groeps participatie. Daarnaast verkleinden de steekproefgrootten naar verloop van tijd. Het aantal personen dat stopten met het onderzoek was niet hoger dan in vergelijkbare studies in dit type onderzoek, maar toch behoeven deze bevindingen replicatie (dit is op dit moment gaande aan de RijksUniversiteit Groningen). Een andere beperking betreft onze antidepressiva data. Elke drie maanden tijdens de follow-up periode verzamelden we informatie over het gebruik en dosis van de voorgaande maand, waardoor wellicht fluctuaties in gebruik werden onderschat. Een andere zorg is dat het niet duidelijk is of het heilzame effect toe te schrijven was aan specifieke vaardigheden van CT of aan het totale pakket van behandeling van de reguliere zorg in combinatie met deze CT. Toekomstig onderzoek is nodig om voor deze non-specifieke factoren te controleren.

Concluderend dragen onze bevindingen bij aan het bewijs dat CT na remissie, alleen of in combinatie met antidepressiva en/of andere psychologische interventies, effectief is in het voorkomen van terugval in een hoog risico groep met een veelvoorkomende chronisch belemmerende ziekte (Blackburn & Moore, 1997; Fava et al., 1996, 1998; Jarrett et al., 2001; Paykel et al., 1999; Teasdale et al., 2000). We geloven dat deze bevindingen in deze groep mogelijkheden biedt voor de klinische praktijk, voor primaire zorg en specialistische zorg. Het toevoegen van deze kortdurende CT in een groep aan reguliere behandeling of het aanbieden van deze vorm van CT aan patiënten die verder niet behandeld worden, biedt ons wellicht een belangrijk middel om een hoog risicogroep te beschermen tegen depressieve terugval, met relatief lage kosten en tijdsinvestering. Gelijk aan de bevindingen in het onderzoek van Teasdale, vonden wij dat het verschil in de tijd tot recidive al werd bereikt in de eerste 3 maanden. Replicatie van het snelle effect van de preventieve interventie en verklaring van de onderliggende mechanismen in grotere patiëntensteekproeven is nodig.

Naschrift:

De lange termijn effecten over 5,5 jaar van Preventieve Cognitieve Therapie wordt in December 2009 gepubliceerd in het Journal of Clinical Psychiatry (Bockting et al.)

SUMMARY

Relapse prevention in recurrent depression with cognitive therapy

This paper reports on the outcome of a randomized controlled trial of cognitive group therapy (CT) to prevent relapse/recurrence in a group of high-risk patients diagnosed with recurrent depression. Recurrently depressed patients ($N = 187$) currently in remission following various types of treatment were randomized to treatment as usual, including continuation of pharmacotherapy, or to treatment as usual augmented with brief CT. Relapse/recurrence to major depression was assessed over 2 years. Augmenting treatment as usual with CT resulted in a significant protective effect, which intensified with the number of previous depressive episodes experienced. For patients with 5 or more previous episodes (41% of the sample), CT reduced relapse/recurrence from 72% to 46%. Our findings extend the accumulating evidence that cognitive interventions following remission can be useful in preventing relapse/recurrence in patients with recurrent depression.

Key words: Recurrent depression; relapse prevention; cognitive group therapy; randomized controlled trial

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- Angst, J. (1997). A regular review of the long-term follow-up of depression. *British Medical Journal*, *315*, 1143–1146.
- Beck, A.T. (1987). Cognitive models of depression. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly*, *1*, 5–37.
- Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F., & Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford.
- Blackburn, I.M., Eunson, K.M., & Bishop, S. (1986). A two-year naturalistic follow-up of depressed patients treated with cognitive therapy, pharmacotherapy, and a combination of both. *Journal of Affective Disorders*, *10*, 67–75.
- Blackburn, I.M., & Moore, R.G. (1997). Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in outpatients with recurrent depression. *British Journal of Psychiatry*, *171*, 328–334.
- Brittlebank, A.D., Scott, J., Williams, J.M.G., & Ferrier, I.N. (1993). Autobiographical memory in depression: State or trait marker? *British Journal of Psychiatry*, *162*, 118–121.
- Douma, M. (1991). *The measurement of trait depression. Construction of Dutch Dysfunctional Attitude Scale (A version) of Arlene Weissman*. Meerssen, the Netherlands: St. Lois Marie Jamin.

- Dozois, D.J.A., Covin, R., & Brinker, J.K. (2003). Normative data on cognitive measures of depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 71*, 71–80.
- Eaton, W.W., Anthony, J.C., Gallo, J., Cai, G., Tien, A., & Romanoski, A., et al. (1997). Natural history of Diagnostic Interview Schedule/*DSM-IV* major depression. The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Archives of General Psychiatry, 54*, 993–999.
- Evans, M.D., Hollon, S.D., DeRubeis, R.J., Piasecki, J.M., Grove, W.M., & Garvey, M.J., et al. (1992). Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Archives of General Psychiatry, 49*, 802–808.
- Fava, G.A. (1999). Subclinical symptoms in mood disorders; Pathophysiological and therapeutic implications. *Psychological Medicine, 29*, 47–61.
- Fava, G., Grandi, S., Zielezny, M., Rafanelli, C., & Canestrari, R. (1996). Four-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *American Journal of Psychiatry, 153*, 945–947.
- Fava, G., Rafanelli, C., Grandi, S., Conti, S., & Belluardo, P. (1998). Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: Preliminary findings. *Archives of General Psychiatry, 55*, 816–820.
- First, M.B., Gibbon, M., Spitzer, R.L., & Williams, J.B.W. (1996). *User Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Frank, E., Kupfer, D.J., Perel, J.M., Cornes, C., Jarret, J.B., & Mallinger, A.G., et al. (1990). Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Archives of General Psychiatry, 47*, 1093–1099.
- Garnefski, N., Kraaij, V., & Spinhoven, P. (2001). Negative life events, cognitive emotion regulation and emotion problems. *Personality and Individual Differences, 30*, 1311–1327.
- Geddes, J.R., Carney, S.M., Davies, C., Furukawa, T.A., Kupfer, D.J., & Frank, E., et al. (2003). Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: A systematic review. *The Lancet, 361*, 22, 653–661.
- Goddard, L., Dritschel, B., & Burton, A. (1996). Role of autobiographical memory in social problem solving and depression. *Journal of Abnormal Psychology, 105*, 609–616.
- Hakkaart-van Roijen, L., Straten, A. van, Donker, M., & Tiemens, B. (2002). *Manual Trimbos/IMTA questionnaire for Costs associated with Psychiatric Illness (TIC-P)*, Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus University Rotterdam.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 23*, 56–62.
- Jarrett, R.B., Basco, M.R., Risser, R.C., Ramanan, J., Marwill, M., & Kraft, D., et al. (1998). Is there a role for continuation phase cognitive therapy for depressed outpatients? *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 66*, 1036–1040.
- Jarrett, R.B., Kraft, D., Doyle, J., Foster, B.M., Eaves, G.G., & Silver, P.C. (2001). Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase. *Archives of General Psychiatry, 58*, 381–388.
- Johnston, D. (1981). Depression: Treatment compliance in general practice. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 63* (Suppl), 447–453.
- Kessing, L.V., Hansen, M.G., Andersen, P.K., & Angst, J. (2004). The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders; a life-long perspective. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 109*, 339–344.
- Klerman, G. (1990). Treatment of recurrent unipolar major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry, 47*, 1158–1162.
- Kraaij, V., & Wilde, E.J. de (2001). Negative life events and depressive symptoms in the elderly: A life span perspective. *Aging and Mental Health, 5*, 84–91.
- Ma, S.H., & Teasdale, J.D. (2004). Mindfulness-based cognitive therapy for depression: Replication and exploration of differential relapse prevention effects. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 72*, 31–40.
- Murray, C.J.L., & Lopez, A.D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1999–2020: Comprehensive assessment of mortality and disability from disease: Global Burden of Disease study. *The Lancet, 349*, 1498–1504.

- Paykel, E.S., Scott, J., Teasdale, J.D., Johnson, A.L., Garland, A., & Moore, R. et al. (1999). Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: A controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 829–835.
- Peeters, F., Wessel, I., Merkelbach, H., & Boon-Vermeeren, M. (2002). Autobiographical memory specificity and the course of major depressive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *43*, 344–350.
- Piccinelli, M., & Wilkinson, G. (1994). Outcome of depression in psychiatric settings. *British Journal of Psychiatry*, *164*, 297–304.
- Pollock, L.R., & Williams, J.M.G. (2001). Effective problem solving in suicide attempters depends on specific autobiographical recall. *Suicide and Life Threatening Behavior*, *31*, 386–396.
- Post, R.M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, *149*, 999–1010.
- Rabkin, J.G., & Klein, D.F. (1987). The clinical measurement of depressive disorders. In A. Marsella, R. Hirschfeld, & M. Katz (Eds.), *The measurement of depression* (pp. 30–83). New York: Guilford.
- Segal, Z.V., Williams, J.M.G., & Teasdale, J.D. (2002). *Mindfulnessbased cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse*. New York: Guilford.
- Segal, Z.V., Williams, J.M., Teasdale, J.D., & Gemar, M. (1996). A cognitive science perspective on kindling and episode sensitization in recurrent affective disorder. *Psychological Medicine*, *26*, 371–380.
- Shea, M.T., Elkin, I., Imber, S.D., Sotsky, F.M., Watkins, J.T., & Collins, J.F., et al. (1992). Course of depressive symptoms over follow-up: Findings from the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Archives of General Psychiatry*, *49*, 782–787.
- Simons, A.D., Murphy, G.E., Levine, J.L., & Wetzell, R.D. (1986). Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: Sustained improvement over one year. *Archives of General Psychiatry*, *43*, 43–50.
- Teasdale, J.D., Scott, J., Moore, R.G., Hayhurst, H., Pope, M., & Paykel, E.S. (2001). How does cognitive therapy prevent relapse in residual depression? Evidence from a controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *69*, 347–357.
- Teasdale, J.D., Segal, Z.V., & Williams, J.M.G. (1995). How does cognitive therapy prevent depressive relapse and why should attentional control (mindfulness) training help? *Behaviour Research and Therapy*, *33*, 25–39.
- Teasdale, J.D., Segal, Z.V., Williams, J.M.G., Ridgeway, V.A., Soulsby, J.M., & Lan, M.A. (2000). Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *68*, 615–623.
- Thase, M.E., Simons, A.D., McGeary, J., Cahalane, J.F., Hughes, C., & Harden, T., et al. (1992). Relapse after cognitive behaviour therapy of depression: Potential implications for longer courses of treatment. *American Journal of Psychiatry*, *149*, 1046–1052.
- Van Londen, T., Molenaar, R.P.G., Goekoop, J.G., Zwinderman, A.H., & Rooijmans, H.G.M. (1998). Three- to 5- year prospective follow-up of outcome in major depression. *Psychological Medicine*, *28*, 731–735.
- Van Weel-Baumgarten, E.M., Bosch, W.J. van den, Hekster, Y.A., Hoogen, H.J. van den, & Zitman, F. G. (2000). Treatment of depression related to recurrence: 10-year follow-up in general practice. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*, *25*, 61–66.
- Viguera, A.C., Baldessarini, R.J., & Friedberg, J. (1998). Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harvard Review of Psychiatry*, *5*, 293–306.
- Vingerhoets, A.J., & Tilburg, M.A.L. van (1994). *Everyday Problem Checklist (EPCL)*. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Weissman, A.N. (1979). The Dysfunctional Attitude Scale. *Academic dissertation*, University of Pennsylvania (Dissertation Abstracts International: 40, 1389B–1390B).
- Williams, J.M.G., & Scott, J. (1988). Autobiographical memory in depression. *Psychological Medicine*, *18*, 689–695.

