

Personalized treatment strategies for depression

Citation for published version (APA):

van Bronswijk, S. C. (2020). *Personalized treatment strategies for depression*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Drukkerij Walters. <https://doi.org/10.26481/dis.20201211sb>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20201211sb](https://doi.org/10.26481/dis.20201211sb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

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.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Major depressive disorder (MDD) is highly prevalent, and a DSM-5 diagnosis of MDD involves many different symptom profiles, courses and prognoses. Current clinical practice guidelines recommend antidepressant medication, psychotherapy, and their combination, as the first treatment choices for MDD. Over the years, research consistently indicated that these different types of treatment are equally effective on average, a phenomenon that is referred to as the “dodo bird verdict”. However, individual responses to MDD treatments vary widely and are highly unpredictable. Therefore, different types of treatment are not equally effective for each specific individual. Since it is unclear what works best for a specific individual, in clinical practice, consecutive treatments are often being offered to find the optimal regimen, a strategy that can be best described as a “trial and error approach”. An alternative to this approach is optimizing treatment selection by focusing on the question “what works for whom”. Treatment strategies can be personalized by finding the optimal depression treatment for a specific individual at a specific point in time. Traditional approaches to personalize treatment strategies strongly focused on comorbidity, and on predictions of treatment responses using clinical judgment. These traditional approaches are frequently advocated in the literature, and common in clinical practice, however this is supported by limited and non-robust evidence. An alternative approach is the use of statistical prediction. Recently, novel prediction models (or prediction algorithms) have been developed. These models show promising results in optimizing treatment selection, although the development of these models is still in its infancy. The aim of this thesis was to examine ways to personalize treatment strategies for MDD. First, the impact of comorbid anxiety and personality pathology on acute and long-term treatment outcome in MDD was examined (Chapter 1-5). Second, potential strategies that lead to better treatment outcomes for MDD in the long term were investigated (Chapter 6-9). Third, possibilities and challenges of future personalized treatment strategies for MDD were examined (Chapter 10-13). Aims, methods and results of each chapter are summarized below.

Chapter 1 provides a general introduction. First, the criteria for, and prevalence and heterogeneity of, a depression diagnosis are described. After that, current treatments for depression are introduced, with an emphasis on the two most used psychotherapies for MDD, cognitive therapy (CT) and interpersonal psychotherapy (IPT), which are also the main treatments examined in this thesis. Then, the problem of equal effectiveness of treatment for MDD (“the dodo bird verdict”) is outlined, and the subsequent “trial and error approach” with its negative consequences is described. After that, a summary of approaches to optimize treatment selection in MDD is provided, including the more traditional focus on comorbid diagnoses and symptoms and clinical prediction, as well as statistical prediction models. The chapter

ends with a description of the aims of this thesis, that is divided into three parts that correspond to three objectives. The first objective is to examine the impact of comorbid anxiety and personality pathology on treatment outcomes of MDD. The second objective is to investigate potential ways of treatment planning that lead to better treatment outcomes for MDD in the long term. The third objective is to provide insight into possibilities and challenges of future personalized treatment strategies for MDD.

Chapters 2, 3, 6, 7, 8, 10, 11 and **12** of this dissertation present findings obtained in the context of a randomized trial, the **STEPd study**, that evaluated the clinical effectiveness of CT and IPT. A total of 182 individuals with a primary MDD diagnosis as confirmed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID-I) were recruited from the mood disorders unit of the Maastricht Outpatient Mental Health Center (RIAGG Maastricht). After baseline assessment, individuals were randomized to CT (n=76), IPT (n=75), or a 2-month waiting-list control condition followed by treatment of choice (n=31). CT and IPT were carried out using guidelines by Beck et al. (1979) for CT, and guidelines by Klerman et al. (1984) for IPT. Treatment consisted of 16–20 individual sessions of 45 min. Primary outcome was depression severity measured with the Beck Depression Inventory (BDI-II) during treatment (0-7 months) and throughout 17 months of follow-up (7-24 months).

Part 1: Depression treatment and comorbidity

In **Chapter 2**, findings on the influence of comorbid anxiety on the acute and long-term effectiveness of CT and IPT are presented. Comorbid anxiety in MDD can be defined by both syndromal (anxiety disorder) and dimensional (anxiety symptoms) criteria. Although both comorbid anxiety disorders and symptoms have been associated with a more severe clinical picture at the start of treatment, previous studies show inconsistent results regarding the impact of comorbid anxiety on the treatment outcome and completion. The aim of the study presented in this chapter was to examine the influence of comorbid anxiety disorders and symptoms on outcomes and treatment dropout in CT and IPT for MDD. Data came from the STEPd study, and we limited the sample to data of individuals randomized to the active conditions CT (n=76) and IPT (n=75). Primary outcome was depression severity measured with the BDI-II at the start of each therapy session, at post-treatment, and monthly throughout a five-month follow-up period. Anxiety disorders were diagnosed using the SCID-I, and anxiety symptoms were measured with the Brief Symptom Inventory subscales. The impact of comorbid anxiety on acute and long-term outcomes and dropout was examined using mixed-effect models and logistic regression models respectively. Results indicated that individuals with comorbid anxiety disorders and symptoms had less favorable depression severity change in IPT compared to CT during treatment. However, this difference did not remain in the

follow-up phase. Treatment dropout was more prevalent in individuals with comorbid anxiety disorders. Based on these results one can conclude that a preference of CT could be justifiable when comorbid anxiety is present although replication of these findings is needed.

Chapter 3 describes findings on the impact of comorbid personality disorders (PD) and PD features on the acute and long-term effectiveness of CT and IPT for MDD. As with comorbid anxiety, previous studies indicate that comorbid PD (features) are associated with a more severe clinical picture at the start of treatment. However, results regarding the impact of comorbid PD on the treatment outcome and dropout are inconsistent, and there is no broad consensus on how comorbid PD (features) affect treatments for MDD. The aim of this empirical study was to evaluate the effects of PD (features) on outcomes and treatment dropout of CT and IPT for MDD. Data came from a subsample of 146 depressed outpatients of the STEPd study that were randomized to CT (n=72) and IPT (n=74). Depression severity, the primary outcome, was measured with BDI-II at the start of each therapy session, at post-treatment, and monthly during five months of follow-up period. PD (features) were assessed using the SCID-II. The impact of comorbid PD (features) on depression severity, remission rates, and dropout was examined using mixed-effect models and Cox regression models. Findings of this study indicated no impact of PD on depression severity change and remission rates during treatment and follow-up, irrespective of the treatment received. Regarding PD features, higher dependent PD features predicted overall lower depression severity scores during treatment, however this effect did not sustain through follow-up. In addition, individuals with high cluster A PD features had a more favorable depression severity change in CT as compared to IPT during treatment and follow-up. PD and PD features did not affect dropout. In conclusion, PD did not affect treatment outcome and dropout in CT and IPT. In addition, more subtle effects were found regarding specific PD features.

In **Chapter 4** a meta-analysis and meta-regression on the impact of comorbid PD on acute phase treatment outcomes for MDD is presented. Findings of previous meta-analyses have shown an adverse effect of comorbid PD on acute phase treatment outcome for MDD. Although these analyses included a broad variety of studies, the results are likely to be biased due to inclusion of studies with naturalistic designs, the use of non-structured instruments to assess PD and MDD, and the presence of (non-controlled) effects of baseline differences between individuals with and without PD (e.g., depression severity). The aim of this meta-analysis and meta-regression was therefore to examine the impact of comorbid PD on acute phase treatment outcome for MDD, using only data from well-designed controlled trials. A database search (up to April 3th, 2017) was conducted in Pubmed, PsycINFO and Embase, using terms regarding MDD, PD and antidepressant treatments (psychotherapy, antidepressants and other biological treatments). Reference lists of the selected research articles, and reference lists of earlier reviews and meta-analyses were searched as well. Inclusion

criteria were a primary diagnosis of MDD, acute phase treatment for MDD, controlled treatment(s) and random treatment assignment for studies with more than one treatment, MDD and PD diagnoses based on a structured interview conducted prior to treatment, and the measurement of change of depression severity scores from baseline to post-treatment assessed with a validated instrument. Data were extracted from published records and all corresponding authors were contacted to check these data and provide missing information. Effect sizes were estimated with random-effects models. Study-level variables were examined using meta-regression. Included studies were evaluated with the Risk of Bias tool, and publication bias was assessed using funnel plots and Egger's test. A total of six studies with 942 individuals (447 with PD) were included. Findings indicated no effect of comorbid PD on acute phase treatment outcome for MDD. The meta-regression did not indicate relevant variables. Heterogeneity and risk of bias were low, and there was no indication for publication bias. This synthesis of high-quality and unbiased evidence indicated no negative impact of comorbid PD on the effectiveness of acute phase treatment for MDD. It is therefore highly recommended to follow evidence-based treatment guidelines for MDD regardless of a comorbid PD diagnosis.

Chapter 5 describes the findings of an observational study on the impact of comorbid personality pathology on the amount and type of received treatment for MDD. As mentioned above, previous and frequently cited meta-analyses have shown an adverse effect of comorbid PD on treatment outcome for MDD. However, the evidence for these negative effects stems partially from studies with uncontrolled treatment designs. Since depressed individuals with a comorbid PD tend to receive suboptimal treatment within such contexts, the negative effects on treatment outcome may be incorrectly attributed to the comorbidity itself instead of the insufficiently provided MDD treatment. The aim of this observational study was to examine whether and to what extent the presence of comorbid personality pathology was associated with the type and the amount of received treatment sessions in a naturalistic setting of outpatient MDD care. Data of 1455 depressed individuals from seven outpatient departments of a secondary mental healthcare center were retrospectively extracted from electronic patient records. Personality pathology was measured with the Standardized Assessment of Personality–Abbreviated Scale. The associations between personality pathology and type and number of treatment sessions were analyzed using regression models. Findings indicated that depressed individuals with comorbid personality pathology received more psychotherapy sessions than individuals without comorbid personality pathology, irrespective of depression severity at the start of treatment. The number of pharmacotherapy sessions, supportive visits, and crisis visits did not differ between individuals with and without comorbid personality pathology. The fact that depressed individuals with comorbid personality pathology received more psychotherapy sessions compared to

those without comorbid personality pathology is not in line with current treatment guidelines, which may be indicative of overtreatment of this large group of patients.

Part two: Treatment planning for depression

In **Chapter 6**, findings on the enduring effects of acute-phase CT and IPT for MDD throughout 17 months of follow-up are presented. Even when treated effectively in the acute phase, MDD has an unfavorable prognosis with high recurrence rates. Although CT and IPT have shown to be effective treatments in the acute phase, little is known on how they compare in the long run. CT has consistently demonstrated an enduring effect that lasts beyond the end of treatment, research on long-term effects of IPT are less extensive. The aim of this study was to examine long-term outcomes of CT versus IPT for MDD. A total of 134 depressed individuals from the STEPd study were examined after randomization and treatment with CT (n=69) or IPT (n=65). Primary outcome was depression severity measured with the BDI-II at post-treatment, and throughout 17 months of follow-up. Additional secondary outcomes for the subsample of treatment-responders (n=85), were relapse and sustained response measured with the BDI-II and the clinician-rated Longitudinal Interval Follow-up Evaluation (LIFE). Depression severity over time and (differential) treatment effects were examined using mixed-effect models. Comparisons of relapse and sustained response rates between treatments were done using Cox regression and χ^2 tests of independence. Findings indicated that, on average, the symptom reduction achieved with CT and IPT was maintained across 17 months follow-up, and that two-third of the treatment responders did not relapse. No differential treatment effects were found on depression severity over time, relapse rates and sustained response rates. Based on these findings one can conclude that in this study CT and IPT are equally effective in the long run. In addition, since there is evidence that CT has prophylactic effect following successful treatment, our findings suggested that IPT might have enduring effects as well.

In **Chapter 7**, an empirical study on a prognostic model for long-term outcome after successful acute phase CT and IPT for MDD is presented. Since MDD has a highly recurrent nature, it is clinically relevant to identify individuals who are at risk of an unfavorable long-term course even after a successful treatment. Despite extensive research, there is no consensus yet on the clinically relevant predictors of long-term outcome in MDD. In addition, the development of prediction algorithms that combine these predictors into a quantified estimate of the individual's prognosis (i.e., a Prognostic Index) are still in their infancy and the current evidence base is mostly based on naturalistic datasets. The aim of this study was to create a Prognostic Index (PI) to estimate long-term depression severity after successful and high quality psychotherapy for MDD. A total of 85 responders to CT (n=45) and IPT (n=40) from the STEPd study were included. Primary outcome was depression severity, assessed with

the BDI-II, measured at post-treatment and throughout 17-months of follow-up. First, a total of 29 post-treatment variables were examined, including clinical measures, demographics, and information about psychological distress, general functioning, psychological processes, and life and family history. Of these 29-post-treatment variables, predictors were selected using a model-based recursive partitioning method followed by bootstrap resampling in conjunction with backwards elimination. The selected predictors were then combined into one model and individual PI scores were estimated using a 5-fold cross-validation approach. A total of three post-treatment predictors were selected: depression severity, hopelessness and self-esteem. The individual PI scores had a strong correlation ($r=0.60$) with actual follow-up depression severity scores. Based on these findings, one can conclude that long-term predictions of MDD are multifactorial, involving a combination of variables that each have a small prognostic effect. The PI has the potential to predict follow-up depression severity for each individual after successful treatment, however replication and (external) validation are needed.

Chapter 8 describes an empirical study of a prescriptive model, the Personalized Advantage Index (PAI), a multivariate approach that computes individualized treatment recommendations. In the past years, the PAI has shown promise as a means of producing powerful predictions. The PAI delivers individual treatment recommendations, and provides a quantitative estimate of the predicted advantage of the indicated treatment over the non-indicated treatment(s). These recommendations are based on the difference between predicted outcomes of two or more treatments using a model that includes multiple predictors and moderators. The aim of the current study was to extend the PAI approach to treatment selection based on long-term depression outcomes (i.e., the “long-term PAI”). Data came from a subsample of the STEPd study, in which 151 depressed individuals were randomized to CT ($n=75$) and IPT ($n=76$). Primary outcome was depression severity, as assessed with the BDI-II, during 17-months of follow-up after acute phase treatment. First, a total of 38 post-treatment variables were examined, including clinical measures, demographics, and information about psychological distress, general functioning, psychological processes, and life and family history. Of these 38-post-treatment variables, predictors and moderators were selected using a model-based recursive partitioning method followed by bootstrap resampling in conjunction with backwards elimination. After that, predictors and moderators were combined into a final model, from which long-term PAI predictions were estimated using 5-fold cross-validation. Long-term PAI predictions were then compared to actual follow-up outcomes and with PAI predictions from a previous study based on part of the same dataset that focused on the prediction of BDI-II scores at post-treatment. One predictor (parental alcohol abuse) and two moderators (recent life events and childhood maltreatment) were selected for the PAI model, and individual PAI scores were calculated. Individuals randomized to their PAI-indicated treatment had lower follow-up depression severity

compared to those assigned to their PAI-non-indicated treatment. This difference was significant for those whose PAI score was in the upper 60% (i.e., with the highest predicted advantage), and for those whose PAI indicated CT. Long-term predictions did not overlap substantially with predictions for acute benefit (post-treatment PAI predictions). In conclusion, findings indicated that long-term PAI predictions are also promising and could enhance precision medicine by selecting the optimal treatment for a given depressed individual. However, replication and (external) validation are needed.

Chapter 9 reports a meta-analysis and a meta-regression on the effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression (TRD). MDD that is treatment refractory, mostly described as TRD, is characterized by marked functional impairment, a large burden of disease and high societal costs. Traditionally, clinical practice and research has focused on pharmacotherapy and other somatic treatments as treatment options for TRD. However, over the years, there is a growing number of controlled studies of psychotherapy for TRD. In addition, a majority of the depressed individuals prefer psychotherapy over pharmacotherapy. Therefore, the aim of this meta-analysis and meta-regression was to examine the effectiveness of psychotherapy for MDD as either a substitute for or add-on to treatment as usual (TAU; routine treatments such as clinical management and/or the continuation, optimization or next step pharmacotherapy). A database search (up to December 19th, 2016) was conducted in Pubmed, PsycINFO and Embase, combining terms regarding psychotherapy, TRD and chronic MDD. Reference lists of the selected research articles, and reference lists of earlier reviews and meta-analyses were searched as well. Included studies were randomized controlled trials that examined the effectiveness of psychotherapy for adults (≥ 18 years of age) with TRD by comparing psychotherapy versus TAU or add-on psychotherapy and TAU versus TAU only. In line with previous reviews, TRD was defined as an individual's failure to respond to at least one adequate trial of antidepressants for the current episode irrespective of duration of the current episode. Studies on chronic MDD were included if the majority of the sample fulfilled this definition for TRD. Data were extracted from published records and all corresponding authors were contacted to check this data and provide missing information. Effect sizes of depression severity change during treatment were estimated using random-effects models. Study-level variables were examined using meta-regression. Included studies were evaluated with the Risk of Bias tool, and publication bias was assessed using funnel plots and Egger's test. A total of 21 studies (25 comparisons) with 3539 individuals (293 in psychotherapy only, 1588 in add-on psychotherapy plus TAU and 1638 in TAU) were included. Findings indicated that there was no significant benefit of psychotherapy as compared to TAU (3 comparisons), and that there was a moderate effect size of depression severity change in favor of psychotherapy plus TAU in the 22 add-on psychotherapy plus TAU versus TAU only comparisons. Findings of the meta-regression indicated a positive

association between baseline severity as well as group v. individual therapy format with the treatment effect. Risk of bias was low, and there was no indication for publication bias. In conclusion, this study provided evidence that the addition of psychotherapy to TAU could result in better outcomes for individuals with TRD. Inclusion of add-on psychotherapy to the treatment guidelines of TRD is therefore justified.

Part three: Future strategies

In **Chapter 10**, a direct comparison of clinical judgment from therapists and statistical prediction (with the PAI approach) for treatment selection for MDD is presented. Although research has consistently shown that statistical prediction is as accurate - or even more accurate - than predictions based on clinical judgment, treatment selection still heavily depends on clinical judgment in clinical practice. With the development of state-of-the-art prediction models, the aim of this empirical study was to compare the accuracy of clinical judgment versus statistical predictions in selecting CT and IPT for MDD. Data came from the STEPd study, and we limited the sample to data of individuals randomized to the active conditions CT (n=76) and IPT (n=75). Prior to randomization, therapists' recommendations were formulated during multidisciplinary staff meetings. Statistical predictions were based on the PAI approach. Primary outcome was depression severity measured post-treatment and throughout 17-months of follow-up using the BDI-II. Secondary outcome was treatment dropout. Findings on statistical prediction indicated that individuals that were allocated to their PAI-indicated treatment (statistical prediction) were less depressed at post-treatment and follow-up compared to those receiving their predicted non-indicated treatment. Results on clinical prediction indicated that this advantage was not found for recommended versus non-recommended treatments based on clinical judgment. Moreover, for individuals with an IPT recommendation by therapists, higher post-treatment and follow-up depression severity were found for those that were actually allocated to IPT compared to those receiving CT. Recommendations based on statistical prediction and clinical judgment were not associated with differences in treatment dropout. In conclusion, statistical prediction (PAI approach) outperforms clinical judgment in treatment selection for MDD.

Chapter 11 describes the results from cross-trial predictions with the PAI approach for treatment selection of CT and IPT for MDD. To determine the generalizability of the PAI in clinical practice, models need to be externally validated, which has rarely been done in previous studies. The aim of this empirical study was to develop and externally validate PAI models in two independent study samples. Data came from two randomized studies comparing CT and IPT for MDD (FreqMech: n=200 and STEPd: n=151). Results of the FreqMech study indicated that post-treatment depression was not significantly different between patients receiving their PAI-

indicated treatment versus those receiving their PAI non-indicated treatment. In the STEPd study, post-treatment depression was significantly lower for individuals allocated to their PAI-indicated treatment versus those assigned to their non-indicated treatment. Cross-trial predictions were modest, indicating that post-treatment depression was not significantly different between those receiving their indicated treatment and those receiving their non-indicated treatment. In conclusion, external validation of the PAI approach has modest results, and demonstrated challenges in this process, such as the heterogeneity of data collection, statistical methods, study populations and treatments.

Chapter 12 introduces and demonstrates an innovative Bayesian methodology to estimate treatment response subgroups in MDD. Traditionally, studies have relied on a priori defined categories for treatment response based on cut-offs on depression severity scales. More recent studies applied a data driven approach to study depression severity subgroups using Latent Variable Mixture Models. Although these models are promising, determining the right number of subgroups is challenging, and the robustness of the identified subgroups can be questioned. The aim of this study was to introduce and demonstrate a recently developed method, a mixture of shifted Poisson distributions with Bayesian inference, to identify latent subgroups of depression severity over the course of treatment. This method focused on modes of the depression severity distribution as a straightforward and robust indicator of subgroups. In addition, a count data model was applied to better match the non-normal and discrete data distributions of depression severity sum scores. In the first step, multimodal density features were investigated using an infinite mixture model with shifted Poisson densities. Then, the number and location of the modes were examined using a Bayesian inference method (Reversible Jump Markov Chain Monte Carlo). After that, mode membership, the probability of an individual to belong to a mode (subgroup), was determined. An application of this method was presented with data of ten subsequent therapy sessions from subsample of the STEPd study comparing the effectiveness of CT (n=53) and IPT (n=49) for MDD. Findings of this application indicated that there were three to four distinct subgroups of treatment response to MDD. In addition, the number of latent subgroups increased when therapy progresses, particularly in the final two therapy sessions. Subgroup memberships indicated potential prognostic relevance when focusing on a “good prognosis” and a “bad prognosis” subgroup. In conclusion, results of the application give valuable insights into subgroups of treatment response, and provide promising directions for longitudinal modeling.

Chapter 13 provides a short summary of the studies presented in this thesis, followed by a discussion of these findings from a broader perspective and future directions. The main message of this chapter - and of the thesis as a whole - is that the development of personalizing treatment strategies for depression is an exciting work in progress. Traditional approaches focused on comorbidity and clinical judgment, and

have a limited and non-robust evidence base. More recently introduced prediction models are promising, however development of these models is still in its infancy and external validation efforts are needed to determine their significance in clinical practice. As exciting and promising as they are, these new prediction models also raise ethical and legal concerns, including low interpretability, responsibilities, the impact of incorrect predictions and biases, the protection of privacy and the fear of the dehumanization of treatments. Efforts to bridge the gap between clinical practice and research are key to the development and implementation of prediction models, and starting small with the development of local prediction models in mental health care institutions could be an appropriate starting point. To target meaningful treatment goals with these prediction models, we should identify indicators of successful treatment, including measures of treatment dropout and positive mental health. Efforts to identify relevant data (sources) that feed these prediction models need to be evaluated, in which factors such as cost, feasibility, and patient burden should be taken into account. Prediction models should deliver predictions that update during treatment, and adapt treatments accordingly. Together, these future directions could help us understand how to personalize treatment strategies for depression effectively.

Samenvatting

Depressie is een veelvoorkomend probleem met een verscheidenheid aan symptoomprofielen, beloopsvormen en prognoses. Huidige klinische behandelrichtlijnen voor depressie adviseren antidepressieve medicatie, psychotherapie of een combinatie van beide als effectieve behandelopties voor depressie. Wetenschappelijk heeft onderzoek consequent aangetoond dat deze verschillende soorten behandelingen (als monotherapie) gemiddeld gezien even effectief zijn, een fenomeen dat ook wel "het dodo bird verdict" wordt genoemd. Echter, de effecten van deze depressie behandelingen verschillen sterk per persoon en zijn moeilijk te voorspellen. Het is daarom ook niet vanzelfsprekend dat de verschillende typen behandelingen even effectief zijn voor elk specifiek individu. Aangezien het onduidelijk is welke behandeling het beste werkt voor wie, worden er in de klinische praktijk vaak opeenvolgende behandelingen aangeboden totdat de juiste optie gevonden is. Deze strategie kan het beste worden omschreven als een "vallen en opstaan" aanpak. Een alternatief voor deze aanpak is het optimaliseren van de selectie uit de verschillende depressiebehandelingen door te focussen op de vraag "wat werkt voor wie?". Behandelstrategieën kunnen dan worden gepersonaliseerd door de optimale depressiebehandeling voor een specifiek individu op een specifiek moment te selecteren. Traditionele benaderingen van deze gepersonaliseerde behandelstrategieën zijn gericht op verschillende vormen van co-morbiditeit (bijvoorbeeld met depressie gepaard gaande angstklachten) en op het voorspellen van behandelresultaten op grond van een klinische inschatting. Deze traditionele methoden worden regelmatig aanbevolen in de literatuur en worden vaak toegepast in de klinische praktijk. Robuuste wetenschappelijke onderbouwing hiervoor ontbreekt echter. Een alternatieve benadering voor gepersonaliseerde behandelstrategieën is het toepassen van statistische voorspellingen. De afgelopen jaren is er steeds meer aandacht gekomen voor de ontwikkeling van predictiemodellen (of predictie-algoritmen) om behandeluitkomsten te voorspellen. Deze modellen laten veelbelovende resultaten zien in het voorspellen van individuele behandeluitkomsten, en daarmee het personaliseren van behandelstrategieën. De ontwikkeling van predictiemodellen staat echter nog in haar kinderschoenen, en er zijn tot nu toe nog geen toepassingen van predictiemodellen in de klinische praktijk. Het doel van dit proefschrift is om verschillende manieren te onderzoeken waarmee behandelstrategieën voor depressie gepersonaliseerd kunnen worden. Allereerst wordt er gekeken naar de impact van co-morbide angst- en persoonlijkheids-pathologie op acute- en langetermijneffecten van depressiebehandelingen (hoofdstuk 1 t/m 5). Vervolgens worden potentiële behandelstrategieën onderzocht die op de lange termijn bijdragen aan betere behandelingsresultaten voor depressie (hoofdstuk 6 t/m 9). Ten slotte worden de mogelijkheden en uitdagingen van toekomstige gepersonaliseerde behandelstrategieën voor depressie onderzocht (hoofdstuk 10 t/m

13). Doelstellingen, methoden en resultaten van elk hoofdstuk worden hieronder samengevat.

Hoofdstuk 1 omvat een algemene introductie van dit proefschrift. Eerst worden de criteria voor, en de prevalentie en heterogeniteit van, een depressiediagnose beschreven. Daarna worden de huidige behandelingen voor depressie beschreven, met de nadruk op de twee meest toegepaste psychotherapieën voor depressie, Cognitieve Therapie (CT) en Interpersoonlijke Psychotherapie (IPT). CT en IPT zijn ook de behandelingen die het meeste zijn onderzocht in dit proefschrift. Vervolgens wordt het “dodo bird verdict”, het probleem van gelijke effectiviteit van depressiebehandelingen, geïntroduceerd en wordt de daaruit volgende “vallen en opstaan” aanpak beschreven. Daarna wordt een samenvatting gegeven van strategieën om de selectie voor depressiebehandelingen te optimaliseren, inclusief de traditionele benaderingen (focus op co-morbiditeit en klinische inschattingen), en de statistische voorspellingen met predictiemodellen. Het hoofdstuk eindigt met een beschrijving van de drie doelstellingen van dit proefschrift die overeenkomen met drie delen van dit proefschrift. De eerste doelstelling is het onderzoeken van de impact van comorbide angst- en persoonlijkheidspathologie op de resultaten van depressiebehandelingen. De tweede doelstelling is meer inzicht te verkrijgen in verschillende potentiële behandelstrategieën die tot doel hebben om betere lange termijn behandelresultaten voor depressie te bewerkstelligen. De derde en laatste doelstelling is het onderzoeken van de mogelijkheden en uitdagingen van toekomstige gepersonaliseerde behandelstrategieën voor depressie.

Hoofdstukken 2, 3, 6, 7, 8, 10, 11 en 12 van dit proefschrift presenteren bevindingen van een gerandomiseerde behandelstudie, de **STEPd-studie**, naar de (differentiële) effecten van CT en IPT voor depressie. In deze studie werden 182 deelnemers geworven tijdens reguliere intakes bij de RIAGG Maastricht. Bij alle deelnemers was een depressie vastgesteld als primaire diagnose met een gestructureerd klinisch interview (SCID-I). Vervolgens werden deelnemers door middel van loting of randomisatie toegewezen aan één van drie groepen: CT (n=76), IPT (n=75) of een wachtlijstcontroleconditie van 2 maanden gevolgd door behandeling naar keuze (n=31). Behandelingen werden uitgevoerd volgens standaardprotocollen. Het CT-protocol was gebaseerd op het protocol van Beck e.a. (1979). Het IPT-protocol volgde de richtlijnen van Klerman e.a. (1984). De behandeling bestond – afhankelijk van de vorderingen van individuele deelnemers – uit 16 tot 20 individuele sessies van 45 minuten. Primaire uitkomstmaat was de ernst van de depressie, vastgesteld met de Beck Depressie Vragenlijst-II (BDI-II) tijdens de behandeling (0-7 maanden) en gedurende 17 maanden follow-up (7-24 maanden).

Deel 1: Depressiebehandeling en co-morbiditeit

In **hoofdstuk 2** worden bevindingen over de impact van co-morbide angst op de korte- en langetermijneffecten van CT en IPT gepresenteerd. Co-morbide angst bij depressie kan worden geclassificeerd met zowel syndromale (angststoornis) als dimensionale (angstsymptomen) criteria. De aanwezigheid van co-morbide angststoornissen en co-morbide angstsymptomen aan het begin van een depressiebehandeling is geassocieerd met een ernstiger klinisch beeld. De impact van co-morbide angst op de uiteindelijke behandelresultaten van een depressiebehandeling is echter onduidelijk; eerdere studies vertonen inconsistente resultaten. Het doel van de studie die gepresenteerd wordt in dit hoofdstuk was om de invloed van co-morbide angststoornissen en angstsymptomen op behandeluitkomsten van CT en IPT voor depressie te onderzoeken. Ook bekeken we de impact van co-morbide angst op het voortijdig stoppen van behandeling (behandeluitval). Data waren afkomstig van de STEPd-studie, waarbij we ons beperkten tot het deel van de proefpersonen (n=151) dat werd gerandomiseerd naar CT (n=76) en IPT (n=75). De primaire uitkomstmaat was de ernst van de depressie gemeten met de BDI-II aan het begin van elke therapieessie, na afloop van de behandeling en maandelijks gedurende een follow-up periode van vijf maanden. Angststoornissen werden gediagnosticeerd met behulp van een gestructureerd klinisch interview (SCID-I) en angstsymptomen werden gemeten met een zelfrapportagelijst (subschaal van de Brief Symptom Inventory). De impact van co-morbide angst op korte en lange termijn behandelresultaten werd onderzocht met multilevel analyses. De impact van co-morbide angst op behandeluitval werd geanalyseerd met behulp van logistische regressiemodellen. De multilevel analyses lieten zien dat individuen met co-morbide angststoornissen en angstsymptomen die met IPT behandeld werden aan het einde van de behandeling minder verbetering in depressieve klachten lieten zien, vergeleken met individuen die behandeld waren met CT. Dit verschil verdween tijdens de vijf maanden durende follow-up fase. De logistische regressieanalyses lieten zien dat behandeluitval vaker voorkwam bij individuen met co-morbide angststoornissen. Op basis van deze resultaten kan worden geconcludeerd dat een voorkeur voor CT voor depressie gerechtvaardigd kan zijn wanneer co-morbide angst aanwezig is. Replicatie van deze bevindingen is echter gewenst.

Hoofdstuk 3 beschrijft een studie naar de impact van co-morbide persoonlijkheidsstoornissen (PS) en kenmerken van PS op de korte- en langetermijneffecten van CT en IPT voor depressie. Net als bij co-morbide angst wijzen eerdere onderzoeken uit dat co-morbide PS (-kenmerken) geassocieerd zijn met een ernstiger klinisch beeld aan het begin van een depressiebehandeling. Het is echter onduidelijk wat de invloed van co-morbide PS (-kenmerken) is op de uiteindelijke behandelresultaten. Studieresultaten met betrekking tot deze vraag zijn inconsistent en er ontbreekt consensus over hoe co-morbide PS (-kenmerken) depressie-

behandelingen beïnvloeden. Het doel van deze studie was daarom om de effecten van PS (-kenmerken) op de korte en lange termijn uitkomsten van CT en IPT voor depressie te onderzoeken. Daarnaast werd de impact van co-morbide PS (-kenmerken) op het voortijdig stoppen van behandeling (behandeluitval) onderzocht. Data waren afkomstig van de STEPd-studie, waarbij we ons beperkten tot een deel van de proefpersonen, dat werd gerandomiseerd naar CT en IPT en waarbij een gestructureerd persoonlijkheidsinterview was afgenomen (n=146, CT: n=72, IPT: n=74). De primaire uitkomstmaat was de ernst van de depressie, gemeten met de BDI-II aan het begin van elke therapiesessie, na afloop van de behandeling en maandelijks gedurende een follow-up periode van vijf maanden. PS (kenmerken) werden gediagnosticeerd met behulp van een gestructureerd klinisch interview (SCID-II). De impact van co-morbide PS (-kenmerken) op de ernst van de depressie werd onderzocht met multilevel analyses. De impact van co-morbide PS (-kenmerken) op remissiepercentages en behandeluitval werd onderzocht met behulp van Cox-regressiemodellen. De analyses lieten zien dat co-morbide PS geen invloed hebben op de verandering van depressie-ernst en remissiepercentages tijdens behandeling en de follow-up fase, zowel voor CT als voor IPT. Wat betreft de PS-kenmerken werden er bij individuen met hogere afhankelijke PS-kenmerken, lagere scores voor depressie-ernst gevonden tijdens de behandeling, maar dit effect hield niet aan tijdens de follow-up. Individuen met hogere cluster A PS-kenmerken lieten meer verbetering in depressie-ernst zien in de CT-groep ten opzichte van de IPT-groep. Dit verschil was zowel in de behandel fase als tijdens de follow-up fase significant. PS en PS-kenmerken hadden geen invloed op behandeluitval. Concluderend kan men zeggen dat co-morbide PS geen invloed hebben op de behandelresultaten en behandeluitval van CT en IPT. Wel worden er meer subtiele differentiële behandel effecten gevonden met betrekking tot specifieke PS-kenmerken. Replicatie van deze bevindingen is echter gewenst.

In **Hoofdstuk 4** wordt een meta-analyse en meta-regressie naar de impact van co-morbide PS op de uitkomsten van acute fasebehandeling voor depressie gepresenteerd. Bevindingen van eerdere meta-analyses impliceren een nadelig effect van co-morbide PS op de uitkomst van acute fasebehandelingen voor depressie. Hoewel deze conclusies gebaseerd zijn op een groot aantal studies, is er waarschijnlijk sprake van een vertekend beeld door methodologische tekortkomingen van deze studies. Zo zijn er studies geïnccludeerd met naturalistische designs en met niet-gestructureerde meetinstrumenten voor het vaststellen van PS en depressie. Ook is er in de eerdere meta-analyses niet gecorrigeerd op vooraf bestaande verschillen tussen individuen met en zonder PS, zoals voor verschillen in depressie-ernst. Het doel van deze meta-analyse en metaregressie was daarom om de impact van co-morbide PS op de uitkomst van acute fasebehandeling voor depressie te onderzoeken, wanneer alleen gegevens van onderzoeken met een hoge methodologische kwaliteit werden meegenomen. Studies werden gezocht in Pubmed, PsycINFO en Embase (tot 3 april 2017) op basis van zoektermen met betrekking tot depressie, PS en depressie-

behandelingen (psychotherapie, antidepressieve medicatie en andere biologische behandelingen). Ook werd in referentielijsten van de geselecteerde artikelen en referentielijsten van eerdere reviews en meta-analyses gezocht naar geschikte studies. Inclusie van studies werd bepaald op basis van verschillende criteria. Zo moesten proefpersonen depressie als primaire diagnose hebben, en moesten depressie en PS op basis van een gestructureerd interview voorafgaand aan de behandeling zijn vastgesteld. De depressiebehandeling in de studies moest een acute fasebehandeling zijn, waarbij de behandeling op gecontroleerde wijze werd uitgevoerd. Voor studies waarin naar meer dan één behandeling gekeken werd, moest er sprake zijn van een gerandomiseerde behandeltoewijzing. Ook moest er sprake zijn van een gemeten verandering in depressie-ernst tijdens de behandeling met een gevalideerd meetinstrument. Na selectie van de artikelen, werden relevante gegevens uit de artikelen verzameld en werd er contact opgenomen met alle corresponderende auteurs met de vraag om deze gegevens te controleren en ontbrekende informatie te verstrekken. De effecten van de impact van PS op acute fasebehandeling werd geanalyseerd met behulp van de meta-analyse. De impact van variabelen (gemeten op studieniveau) op deze effecten werd onderzocht met behulp van een meta-regressie. De kwaliteit van de studies werd vervolgens geëvalueerd met de "Risk of Bias" tool, en de eventuele aanwezigheid van publicatiebias werd bepaald met behulp van een "funnel-plot" en de Egger's test. Er werden in totaal zes onderzoeken met 942 personen (waarvan 447 met PS) in deze meta-analyse geïnccludeerd. De resultaten van de meta-analyse wezen uit dat co-morbide PS geen effect hadden op de uitkomsten van acute fase depressiebehandelingen. Resultaten van de meta-regressie toonden geen relevant verband met studie-variabelen aan. De heterogeniteit van de studies en het risico op bias was laag, en er werd geen indicatie voor publicatiebias gevonden. Op basis van de resultaten van deze studie kan men concluderen dat co-morbide PS geen negatieve invloed heeft op de effectiviteit van acute fasebehandelingen voor depressie. Het wordt daarom sterk aanbevolen om de behandelrichtlijnen voor depressie te volgen, ongeacht de aanwezigheid van co-morbide PS.

Hoofdstuk 5 beschrijft de bevindingen van een observationele studie naar de impact van co-morbide PS op de hoeveelheid en soorten ontvangen depressiebehandelingen in de klinische praktijk. Zoals hierboven vermeld, concluderen eerdere en vaak geciteerde meta-analyses dat co-morbide PS nadelige effecten hebben op behandelresultaten van depressie.. Het bewijs voor deze negatieve effecten komt echter gedeeltelijk voort uit onderzoeken met ongecontroleerde studie designs, waarbij de behandeltoewijzing niet wordt gecontroleerd. Er zijn aanwijzingen dat depressieve individuen met een co-morbide PS in dergelijke contexten suboptimale behandeling ontvangen. De negatieve effecten van co-morbiditeit op de behandelresultaten kunnen daarom ten onrechte worden toegeschreven aan de co-morbiditeit zelf, in plaats van aan de onvoldoende

verstrekte depressie behandeling. Het doel van deze observationele studie was daarom om te onderzoeken of, en in hoeverre, de aanwezigheid van co-morbide PS geassocieerd is met de hoeveelheid en soorten ontvangen depressiebehandelingen in een naturalistische ambulante setting. Gegevens van 1455 depressieve individuen van zeven poliklinieken van een tweedelijns GGZ-instelling werden retrospectief uit elektronische patiëntendossiers verzameld. Persoonlijkheidspathologie werd gemeten met een kort gestructureerd klinisch interview (SAPAS). Associaties tussen PS en hoeveelheid en soorten ontvangen behandelingen werden geanalyseerd met behulp van regressiemodellen. De resultaten toonden aan dat depressieve individuen met co-morbide PS meer psychotherapie sessies ontvingen dan personen zonder co-morbide PS, ongeacht de ernst van de depressie aan het begin van de behandeling. Het aantal sessies farmacotherapie, ondersteunende contacten en crisiscontacten verschilden niet tussen individuen met en zonder co-morbide PS. Het feit dat depressieve individuen met co-morbide PS meer psychotherapie sessies ontvingen in vergelijking met mensen zonder co-morbide PS, strookt niet met de huidige behandelrichtlijnen. Deze bevinding kan daarom indicatief zijn voor de aanwezigheid van overbehandeling van deze grote subgroep.

Deel 2: Behandelplannen voor depressie

In **hoofdstuk 6** worden bevindingen gepresenteerd van een studie naar de langetermijneffecten van CT en IPT voor depressie gedurende 17 maanden follow-up. CT en IPT zijn bewezen effectieve depressiebehandelingen in de acute fase, en zijn gemiddeld gezien even effectief. Er zijn echter geen vergelijkingen beschikbaar van deze therapieën met betrekking tot de langetermijneffecten. Onderzoek heeft meermaals aangetoond dat CT een blijvend positief effect heeft na het afsluiten van de behandeling, maar het onderzoek naar de langetermijneffecten van IPT is minder uitgebreid. Het doel van deze studie was om de langetermijnresultaten van CT versus IPT voor depressie te onderzoeken. Gegevens van 134 depressieve individuen uit de STEPd-studie werden onderzocht na randomisatie en behandeling met CT (n=69) en IPT (n=65). De primaire uitkomstmaat was de ernst van de depressie gemeten met de BDI-II na afloop van de behandeling en gedurende 17 maanden follow-up. Voor de groep van proefpersonen met een behandelrespons waren de terugvalpercentages en de percentages van een aanhoudende respons de secundaire uitkomstmaten. Deze werden bepaald met behulp van de BDI-II en met een klinisch interview (LIFE). De (differentiële) behandel effecten op de primaire uitkomstmaat werden onderzocht met een multilevel analyse. De recidiefpercentages en de percentages van een aanhoudende respons werden vergeleken tussen behandelingen met Cox-regressiemodellen en χ^2 toetsen. Resultaten toonden aan dat de vermindering van depressie-ernst tijdens de behandeling werd behouden tijdens 17 maanden van follow-up. Daarnaast werd bij tweederde van de individuen met een behandelrespons

geen recidief vastgesteld. Er waren geen differentiële behandel-effecten voor vermindering van depressie-ernst, terugvalpercentages en percentages voor aanhoudende respons. Op basis van deze bevindingen kan men concluderen dat in deze studie CT en IPT op de lange termijn niet van elkaar verschillen. Aangezien er aanwijzingen zijn dat CT een profylactisch effect heeft na een succesvolle behandeling, suggereren onze bevindingen dat IPT mogelijk ook met blijvende langetermijneffecten gepaard gaat.

In **hoofdstuk 7** worden onderzoeksresultaten gepresenteerd met betrekking tot een prognostisch model voor lange termijn uitkomsten na succesvolle acute fase depressiebehandeling met CT en IPT. Omdat terugval veel voorkomt bij depressie is het klinisch relevant om individuen te identificeren die een hoog risico lopen op een ongunstig langdurig beloop na een succesvolle acute fasebehandeling. Ondanks uitgebreid onderzoek is er geen consensus over klinisch relevante voorspellers voor lange termijn uitkomsten bij depressie. Bovendien staat de ontwikkeling van predictiemodellen (zoals een Prognostische Index) die deze voorspellers combineren nog in haar kinderschoenen, en zijn de meeste predictiemodellen voor lange termijn uitkomsten gebaseerd op studies met naturalistische designs. Het doel van deze studie was om een Prognostische Index (PI) te maken om depressie-ernst op de lange termijn te voorspellen na succesvolle en hoogkwalitatieve psychotherapie voor depressie voor een specifiek individu. Gegevens van 85 proefpersonen met een behandelrespons op CT (n=45) en IPT (n=40) uit de STEPd-studie werden geanalyseerd. De primaire uitkomstmaat was de ernst van de depressie, gemeten met de BDI-II na afloop van de behandeling en gedurende 17 maanden follow-up. Van deze proefpersonen werden 29 variabelen, gemeten aan het einde van de behandeling, onderzocht, waaronder klinische kenmerken, demografische gegevens en informatie over psychisch lijden, algemeen functioneren, psychologische processen en levens- en familiegeschiedenis. Uit deze 29 variabelen werden voorspellers geselecteerd met behulp van twee “machine learning” technieken. Deze geselecteerde voorspellers werden vervolgens gecombineerd in één predictiemodel waaruit individuele PI-scores werden berekend met behulp van een kruisvalidatiemethode. Er werden in totaal drie voorspellers voor lange termijn depressie geïdentificeerd: depressie-ernst, hopeloosheid en zelfvertrouwen, allen gemeten na afloop van de succesvolle behandeling. De individuele PI-scores correleerden sterk ($r=0,60$) met daadwerkelijke follow-up scores voor depressie-ernst. Op basis van deze bevindingen kan men concluderen dat lange termijn voorspellingen voor depressie multifactorieel bepaald zijn en opgebouwd zijn uit een combinatie van meerdere voorspellers met elk een klein prognostisch effect. De PI heeft de potentie om lange termijn depressie uitkomsten op individueel niveau te voorspellen na een succesvolle behandeling. Replicatie en (externe) validatie zijn echter gewenst.

In **hoofdstuk 8** worden onderzoeksresultaten gepresenteerd van een studie over de Personalized Advantage Index (PAI). De PAI is gebaseerd op een prescriptief model,

waaruit behandeladviezen geformuleerd kunnen worden. In de afgelopen jaren hebben onderzoeken naar de PAI veelbelovende resultaten laten zien. De voorspellingen van een PAI-model resulteren niet alleen in een behandeladvies, maar er wordt ook een kwantitatieve schatting gemaakt van het voorspelde voordeel van de geadviseerde behandeling ten opzichte van de niet-geadviseerde behandeling(en). Deze kwantitatieve schatting is gebaseerd op het verschil tussen de door het model voorspelde uitkomsten van twee of meer behandelingen. Het doel van de huidige studie was om de PAI-benadering toe te passen voor het selecteren van de behandeling met de beste langetermijneffecten voor een specifiek individu, de zogenaamde “langetermijneffecten PAI”. Data waren afkomstig van de STEPd-studie, waarbij we ons beperkten tot het deel van de proefpersonen (n=151) dat werd gerandomiseerd naar CT (n=76) en IPT (n=75). De primaire uitkomstmaat was de ernst van de depressie, gemeten met de BDI-II, gedurende 17 maanden follow-up na afloop van de behandeling. Van deze proefpersonen werden 38 variabelen, gemeten voor de behandeling, onderzocht, waaronder klinische kenmerken, demografische gegevens, informatie over psychisch lijden, algemeen functioneren, psychologische processen en levens- en familiegeschiedenis. Uit deze 38 variabelen werden voorspellers en moderatoren geselecteerd met behulp van twee “machine learning” technieken. Deze geselecteerde voorspellers en moderatoren werden vervolgens gecombineerd in één PAI-model, waaruit individuele PAI-scores werden berekend met behulp van een kruisvalidatiemethode. Deze PAI-voorspellingen van de langetermijneffecten werden vervolgens vergeleken met de werkelijke follow-upresultaten en met PAI-voorspellingen uit een eerdere studie op basis van een deel van dezelfde dataset die zich richtte op de voorspelling van depressie-ernst na afloop van de behandeling. Eén voorspeller (alcoholmisbruik door ouders) en twee moderatoren (recente gebeurtenissen in het leven en mishandeling in de kindertijd) werden geselecteerd voor het PAI-model. Daarna werden individuele PAI-scores berekend. Individuen gerandomiseerd naar de door de PAI geadviseerde behandeling hadden tijdens de follow-up periode lagere depressie ernstscores in vergelijking met de proefpersonen die waren toegewezen aan de door de PAI niet geadviseerde behandeling. Dit verschil was significant voor de individuen met een hoge PAI-score (d.w.z. de 60% met het hoogste voorspelde voordeel), en voor de individuen waarvoor CT de door de PAI geadviseerde behandeling was. Langetermijnvoorspellingen overlaptten niet substantieel met voorspellingen voor acuut voordeel (PAI-voorspellingen voor depressie-ernst na afloop van de behandeling). Concluderend waren de PAI-voorspellingen en behandeladviezen voor langetermijneffecten van depressie-behandeling veelbelovend. Ook zou een dergelijk predictiemodel bij kunnen dragen aan de ontwikkeling van “precisiegeneeskunde” door de optimale behandeling voor een specifiek individu te selecteren. Replicatie en (externe) validatie zijn echter gewenst.

Hoofdstuk 9 presenteert de resultaten van een meta-analyse en een meta-regressie naar de effectiviteit van psychotherapie voor therapieresistente depressie (TRD). Depressie met onvoldoende behandelrespons na verschillende depressiebehandelingen wordt vaak beschreven als TRD. TRD is geassocieerd met functionele beperkingen, een grote ziektelast en hoge maatschappelijke kosten. Van oudsher is de klinische praktijk in het wetenschappelijk onderzoek vooral gericht op farmacotherapie en andere somatische behandelingen voor TRD. In de loop der jaren is er echter een groeiend aantal studies naar psychotherapie voor TRD gedaan. Ook geeft de meerderheid van de depressieve individuen de voorkeur aan psychotherapie boven farmacotherapie. Het doel van deze meta-analyse en meta-regressie was daarom om de effectiviteit van psychotherapie voor TRD te onderzoeken als alternatief voor - of aanvulling op – de standaardbehandeling (“treatment as usual”) voor TRD. Standaardbehandeling is hier gedefinieerd als klinisch management en/of voor voortzetting, optimalisatie of verandering van antidepressieve medicatie. Studies werden gezocht in Pubmed, PsycINFO en Embase (tot 19 december 2016) op basis van zoektermen met betrekking tot psychotherapie, TRD en chronische MDD. Ook werden referentielijsten van de geselecteerde artikelen en referentielijsten van eerdere reviews en meta-analyses doorzocht op geschikte studies. Inclusie van studies werd bepaald op basis van verschillende criteria. Meer specifiek werden gerandomiseerde en gecontroleerde behandelstudies geïnccludeerd, waarin de effectiviteit van psychotherapie werd getoetst met een vergelijking tussen psychotherapie en standaardbehandeling, of met een vergelijking tussen standaardbehandeling met psychotherapie en standaardbehandeling zonder psychotherapie. Ook moesten proefpersonen een volwassen leeftijd hebben (≥ 18 jaar) en aan de minimale criteria van TRD voldoen, namelijk het ontbreken van behandelrespons na ten minste één adequate behandeling met antidepressieve medicatie. Studies naar chronische depressie werden alleen geïnccludeerd als de meerderheid van de proefpersonen voldeed aan de criteria voor TRD. Na selectie van de artikelen, werden relevante gegevens uit de artikelen verzameld en werd er contact opgenomen met alle corresponderende auteurs met de vraag om deze gegevens te controleren en ontbrekende informatie te verstrekken. De behandel-effecten van psychotherapie (als alternatief of als aanvulling op standaardbehandeling) werden geanalyseerd met behulp van een meta-analyse. De impact van variabelen (gemeten op studieniveau) op de behandel-effecten werd onderzocht met behulp van een meta-regressie. De kwaliteit van de studies werd vervolgens geëvalueerd met de “Risk of Bias” tool, en de eventuele aanwezigheid van publicatiebias werd bepaald met behulp van een “funnel-plot” en de Egger’s test. Er werden in totaal 21 studies met 25 vergelijkingen en 3539 proefpersonen geïnccludeerd. Hiervan zaten 293 proefpersonen in drie psychotherapie vs. standaardbehandeling vergelijkingen, en 1588 proefpersonen in 22 vergelijkingen tussen standaardbehandeling met psychotherapie en standaardbehandeling zonder psychotherapie. De resultaten van de meta-analyse lieten zien dat er geen significant

voordeel was voor psychotherapie ten opzichte van de standaardbehandeling. Er werd wel een matig groot effect gezien in de verandering van depressie-ernst ten gunste van psychotherapie als aanvulling op de standaardbehandeling (de standaardbehandeling met psychotherapie vs. standaardbehandeling zonder psychotherapie vergelijking). De bevindingen van de meta-regressie wezen op een positief verband tussen de depressie-ernst vóór de behandeling en de grootte van dit behandel-effect. Ook werd er een positief verband gevonden tussen groepstherapie (i.p.v. individuele therapie) en de grootte van het behandel-effect. Verder was het risico op bias laag, en werd er geen indicatie voor publicatiebias gevonden. Concluderend kan men zeggen dat de toevoeging van psychotherapie aan de standaardbehandeling kan leiden tot betere behandelresultaten voor individuen met TRD. Toevoeging van psychotherapie bij de behandeling van TRD is daarom op basis van deze studie gerechtvaardigd.

Deel 3: Toekomstige strategieën

In **hoofdstuk 10** worden de resultaten van een directe vergelijking tussen statistische voorspellingen door predictiemodellen (de PAI) en de klinische inschatting van therapeuten voor het selecteren van depressiebehandelingen gepresenteerd. Hoewel onderzoek meermaals heeft aangetoond dat statistische voorspellingen even nauwkeurig - of zelfs nauwkeuriger - zijn dan voorspellingen op basis van klinische inschattingen, hangt de selectie van verschillende typen depressiebehandelingen in de klinische praktijk nog steeds sterk af van klinische inschattingen. Met de recente ontwikkelingen van innovatieve predictiemodellen was het doel van deze studie om de nauwkeurigheid van klinische inschattingen te vergelijken met statistische voorspellingen bij de keuze tussen CT en IPT voor depressie. Data waren afkomstig van de STEPd-studie, waarbij we ons beperkte tot het deel van de proefpersonen (n=151) dat werd gerandomiseerd naar CT (n=76) en IPT (n=75). Voorafgaand aan de randomisatie procedure werden de aanbevelingen van therapeuten bepaald tijdens multidisciplinaire stafvergaderingen. Statistische voorspellingen werden gebaseerd op de eerder besproken PAI-modellen. De primaire uitkomstmaat was de ernst van de depressie, gemeten na afloop van de behandeling en gedurende 17 maanden follow-up met behulp van de BDI-II. De secundaire uitkomstmaat was vroegtijdige uitval tijdens de behandeling (behandeluitval). Uit de resultaten van de statistische voorspellingen bleek dat proefpersonen die waren toegewezen aan de door de PAI-geadviseerde behandeling, minder depressief waren na afloop van de behandeling en gedurende de follow-up, in vergelijking met proefpersonen die de door de PAI niet-geadviseerde behandelingen ontvingen. Uit de resultaten van de klinische voorspellingen bleek dat dit voordeel niet werd gevonden voor de aanbevolen versus de niet-aanbevolen behandelingen op basis van de klinische inschatting. Bovendien werden bij proefpersonen met een IPT-aanbeveling door therapeuten een hogere

depressie-ernst na de behandeling en tijdens de follow-up gevonden bij degenen die daadwerkelijk IPT kregen (t.o.v. van degenen die CT kregen). Aanbevelingen op basis van statistische voorspellingen en klinische inschatting werden niet geassocieerd met verschillen in behandeluitval. Concluderend kan men stellen dat statistische voorspellingen (de PAI-benadering) de klinische inschatting overtreft in het selecteren van optimale depressiebehandelingen.

Hoofdstuk 11 beschrijft de resultaten van PAI-voorspellingen voor behandelingselectie van CT en IPT voor depressie *tussen* studies. Om de toepasbaarheid van PAI-modellen in de klinische praktijk te bepalen, is het van groot belang om deze modellen extern te valideren. Externe validatie wordt echter zelden toegepast in onderzoek. Het doel van deze studie was dan ook om PAI-modellen te ontwikkelen en extern te valideren in datasets van twee onafhankelijke studies. Deze studies betroffen twee gerandomiseerde studies waarin de effectiviteit van CT en IPT voor depressie werden vergeleken (FreqMech-studie: n=200 en STEPd-studie: n=151). Resultaten van de FreqMech-studie toonden dat depressie-ernst na afloop van behandeling niet significant verschilde tussen proefpersonen die de door de PAI geadviseerde behandeling kregen versus proefpersonen die de door de PAI niet geadviseerde behandeling ontvingen. In de STEPd-studie was de depressie-ernst na de behandeling significant lager voor personen die waren toegewezen aan de door de PAI geadviseerde behandeling vergeleken met degenen die waren toegewezen aan de door de PAI niet geadviseerde behandeling. Er waren bescheiden voorspellende effecten van de PAI-modellen tussen de studies, wat betekent dat de depressie-ernst na behandeling niet significant verschilde tussen degenen die de geadviseerde behandeling kregen versus degenen die de niet geadviseerde behandeling hadden ontvangen. Concluderend kan men zeggen dat externe validatie van PAI-modellen bescheiden resultaten heeft opgeleverd. Ook komen in deze studie de uitdagingen van externe validatie naar voren, zoals de heterogeniteit van dataverzameling, statistische methoden, onderzoekspopulaties en behandelingen.

Hoofdstuk 12 introduceert en demonstreert een innovatieve Bayesiaanse methodologie die bedoeld is om subgroepen van behandelrespons te identificeren op basis van depressie-ernst scores. Van oudsher zijn depressiestudies gebaseerd op a priori gedefinieerde categorieën voor behandelingsrespons waarbij afkappunten op depressieschalen worden gehanteerd. Meer recente studies passen een “data gestuurde” benadering toe om verschillende subgroepen van behandelrespons te analyseren. Hierbij wordt gebruik gemaakt van zogenaamde “Latent Variable Mixture Models”. Hoewel deze modellen veelbelovende resultaten laten zien, blijft het een uitdaging om het juiste aantal subgroepen te bepalen en kan men twijfelen aan de juistheid van deze subgroepen. Het doel van deze studie was om een recent ontwikkelde methode te introduceren en te demonstreren. Deze methode, “a mixture of shifted Poisson distributions”, heeft als doel latente subgroepen van behandelrespons te identificeren tijdens depressiebehandelingen. Een belangrijke

eigenschap van deze methode is de focus op zogenaamde modi van de verdelingen van depressie-ernst scores. Modi (of pieken) worden als een potentieel robuuste indicator voor subgroepen gezien. Naast de focus op modi, is het model zo opgebouwd dat het beter overeenkomt met de niet-normale verdeling van depressie-ernst scores. Met het model worden allereerst de verdeling van depressie-ernst scores geschat. Vervolgens worden het aantal en de locatie van de modi bepaald met een Bayesiaanse inferentiemethode (Reversible Jump Markov Chain Monte Carlo). Ten slotte wordt er per modus (of potentiële subgroep) gekeken hoe groot de kans is dat proefpersonen tot deze modus behoren (subgroep lidmaatschap). Na uitleg van het model, werd de toepassing van het model gedemonstreerd met data van de STEPd-studie. Er werden data van 102 proefpersonen gebruikt, waarbij een deel was gerandomiseerd naar CT (n=53), en een deel was gerandomiseerd naar IPT (n=49). De toepassing van het model op deze data liet zien dat er drie tot vier verschillende subgroepen van behandelrespons te onderscheiden zijn. Ook werd er gevonden dat het aantal subgroepen toenam naarmate de therapie vorderde, met name in de laatste twee therapie sessies. De kans voor een proefpersoon om tot een bepaalde subgroep te behoren (subgroep lidmaatschap) had potentiële prognostische relevantie. Concluderend kan men zeggen dat deze nieuwe ontwikkelde methode een veelbelovende methode is voor het identificeren van subgroepen van behandelrespons in depressiebehandelingen. Resultaten van de toepassing op de STEPd-studie data geven namelijk interessante inzichten in subgroepen en bieden veelbelovende aanwijzingen voor de ontwikkeling van longitudinale prognostische modellen.

Hoofdstuk 13 geeft een korte samenvatting van de studies in dit proefschrift, gevolgd door een bespreking van de bevindingen vanuit een breder perspectief met daaruit volgende suggesties voor toekomstig onderzoek en beleid. De hoofdboodschap van dit hoofdstuk - en van het proefschrift als geheel - is dat de ontwikkeling van gepersonaliseerde behandelstrategieën voor depressie een geweldige uitdaging is. Traditionele benaderingen gericht op co-morbiditeit en klinisch inschatting zijn gebaseerd op beperkt en niet robuust wetenschappelijk bewijs. Innovatieve predictiemodellen zijn veelbelovend, hoewel de ontwikkeling van deze modellen nog in haar kinderschoenen staat en de toepasbaarheid van deze modellen in de klinische praktijk op basis van externe validatie nog getoetst moet worden. Ook brengt de ontwikkeling van deze nieuwe statistische methode en technologie ethische en juridische vraagstukken met zich mee. Hierbij kan men denken aan de inherente complexiteit van de modellen ("black box"), de verantwoordelijkheden voor de output van modellen, de impact van onjuiste voorspellingen en bias, privacybescherming, en de angst voor het verdwijnen van de "menselijkheid" in de behandelcontext. Inspanningen om de kloof tussen de klinische praktijk en het wetenschappelijk onderzoek te verkleinen zijn van cruciaal belang voor de ontwikkeling en implementatie van predictiemodellen. Dicht bij huis beginnen met de ontwikkeling van lokale predictiemodellen in GGZ-instellingen zou een goede start kunnen zijn. Om

met predictiemodellen zinvolle behandeldoelen te bereiken, dient men stil te staan bij de indicatoren van een succesvolle behandeling. Hierbij kan men naast de vermindering van depressie symptomen ook denken aan het voorkomen van behandeluitval en het bevorderen van positieve geestelijke gezondheid. Het vinden van relevante gegevens en bronnen om predictiemodellen te informeren moet worden geëvalueerd, waarbij factoren zoals kosten, haalbaarheid en de belasting voor het individu in overweging moet worden genomen. Toekomstige predictiemodellen zouden niet alleen voorspellingen moeten geven om behandelselectie te ondersteunen, maar zouden ook bijgewerkte voorspellingen moeten geven die sturing geven aan aanpassing van de behandelingen. De genoemde suggesties hebben als uiteindelijke doel om behandelstrategieën voor depressie in de klinische praktijk op effectieve wijze te personaliseren.