

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

Gepersonaliseerde psychotherapie voor depressie

De zwarte doos van CGT

MARCUS HUIBERS

Samenvatting

Personalized medicine is een populair begrip in de gezondheidszorg. Met cognitieve gedragstherapie voor depressie als voorbeeld beschrijf ik in dit artikel twee aspecten van gepersonaliseerde psychotherapie: (1) het kiezen van de meest effectieve behandeling voor de individuele patiënt en (2) het afstemmen of aanpassen van de behandeling zelf op de individuele patiënt. Ons onderzoek en dat van collega's binnen dit nog jonge wetenschapgebied hebben al veelbelovende resultaten opgeleverd, maar of gepersonaliseerde psychotherapie uiteindelijk in de praktijk kan worden toegepast zal in de toekomst moeten blijken.

De kernboodschappen van dit artikel zijn: (1) op basis van de persoonlijke eigenschappen van de patiënt kan voorspeld worden welke therapie het beste resultaat zal geven; (2) of gepersonaliseerde psychotherapie in de toekomst mogelijk wordt, moet nog blijken.

Trefwoorden: gepersonaliseerde psychotherapie, CGT, depressie

INLEIDING

Wie de literatuur over de effectiviteit van interventies bijhoudt, treft in de discussie vaak als laatste een zin aan als: 'Toekomstig onderzoek moet uitwijzen welke patiënten baat hebben bij deze vorm van behandeling.' In een zin als deze klinkt een beroemde uitspraak van Gordon Paul door: '*The question towards which all outcome research should ultimately be directed is the following: what treatment, by whom, is most effective for this individual with that specific problem, and under which set of circumstances?*' (Paul, 1967). De voor-wie-werkt-wat-vraag is dus bepaald niet nieuw, zoals ook Filip Raes memoreerde in dit tijdschrift naar aanleiding van het VGCT-jubileum (Raes,

2016), met de toevoeging dat, naar zijn indruk, er pas de laatste jaren echt werk van wordt gemaakt om een antwoord te formuleren.

De basis voor de beantwoording van de voor-wie-werkt-wat-vraag is predictieonderzoek, waarbij de kenmerken van de deelnemende patiënten worden geassocieerd met de uitkomsten van de behandeling. Vaak gaat het dan om kenmerken die voorspellen wie een grotere kans heeft om beter te worden tijdens de behandeling, ongeacht het soort behandeling. Die kenmerken noemen we '(algemene) predictoren', die wijzen op een betere prognose. Maar soms gaat het juist om kenmerken die voorspellen dat patiënten met bepaalde kenmerken een betere kans hebben om te herstellen in de ene therapie dan in een andere therapie. Als bijvoorbeeld zou blijken dat depressieve mannen een betere kans hebben om op te knappen met antidepressiva, terwijl vrouwen een betere kans hebben om op te knappen met een vorm van psychotherapie, noemen we geslacht een 'moderator', een prescriptieve voorspeller die het differentiële effect van pillen versus praten markeert. Moderatoren zijn ingewikkelde dingen, zowel statistisch (het gaat altijd om een interactie met een hoofdeffect) als klinisch (het differentiële effect kan allerlei gedaanten aannemen).

Is iemand daarnaast ook een liefhebber van de literatuur over moderatieonderzoek, dan treft hij daar ter afsluiting van de discussie vaak een zin als de volgende aan: 'Behandelaren doen er goed aan om deze kennis te gebruiken bij het indiceren van de juiste behandeling voor patiënten.' *Hoe* wij als behandelaren die informatie precies dienen te gebruiken, wordt er meestal niet bij vermeld.

De laatste jaren horen we steeds meer over *personalized medicine* of *precision medicine* (Hamburg & Collins, 2010), ook wel 'gepersonaliseerde zorg' genoemd. Het doel ervan is een betere afstemming van de behandeling op basis van de kenmerken van de individuele patiënt. 'Personalized medicine' is een hip containerbegrip voor een hoop onbeantwoorde vragen geworden, maar in de meeste wetenschapsgebieden (waaronder dat van de geestelijke gezondheid) is er nog maar weinig bereikt binnen deze aantrekkelijke tak van sport, met als uitzondering misschien de oncologie (Rosell et al., 2012).

In dit artikel bespreek ik twee aspecten van *gepersonaliseerde psychotherapie* voor de depressieve patiënt: (1) het kiezen van de meest effectieve behandeling voor de individuele patiënt en (2) het afstemmen of aanpassen van de behandeling zelf op de individuele patiënt. Dat laatste zal voor veel therapeuten een gotspe zijn: zijn we niet voortdurend bezig onze interventies af te stemmen op de persoon die voor ons zit? Daar zit wat in, maar als we dat doen, doen we het vaak op basis van onze (klinische) intuïtie.

KLINISCHE INTUÏTIE VERSUS STATISTISCHE BESLISSKUNDE

.....

Elke therapeut kent de situatie: een patiënt wordt besproken tijdens de intakestaf of een multidisciplinair overleg, en op basis van zijn of haar individuele kenmerken wordt een behandeladvies geformuleerd. Dat doen we op basis van onze klinische intuïtie bij de casus, omdat we daar verwachtingen bij hebben, maar ook omdat we maar weinig empirische data hebben die ons kunnen helpen in het proces. Perlis (2016) kwam als eerste met het begrip *artisanal medicine*: klinische besliskunde op een niet-systematische manier, op basis van theorie of persoonlijke ervaring, die niet wordt ondersteund door empirische onderbouwing.

147

Voor zover klinische besliskunde in onderzoek is vergeleken met statistische besliskunde, wint de laatste altijd (Grove, 2005). Niet zo vreemd, als men zich bedenkt dat er vaak meerdere factoren zijn aan te wijzen die bepalen of iemand goed reageert op een bepaalde behandeling. Stel, iemand doet onderzoek naar de moderatoren van pillen versus praten voor depressie. Hij vindt twee van zulke voorspellers, namelijk dat ‘mannelijk geslacht’ een betere uitkomst met pillen voorspelt en ‘jonge leeftijd’ een betere uitkomst met praten. Niet alleen is het moeilijk om deze ‘kennis’ in zijn eigen hoofd te combineren, de kans is ook groot dat niet elk kenmerk van een patiënt richting dezelfde therapie wijst. Want wat adviseert hij als er een jonge man voor hem zit?

MODERATOREN VAN PSYCHOTHERAPIE VOOR DEPRESSIE

.....

Graag zou ik hier een eenduidig overzicht willen geven van alle moderatoren die de effectiviteit van de verschillende behandelvormen voor depressie bepalen, maar zo’n overzicht valt niet te maken. Als er iets is dat de meeste predictieonderzoeken gemeen hebben, dan is het wel dat ze allemaal met andere uitkomsten op de proppen komen. Ook dat is niet vreemd, aangezien deze studies doorgaans verschillen wat betreft design, populatie, interventies, meetmomenten, meetinstrumenten en statistiek. Men vergelijkt dus appels met peren.

Een recent overzichtsartikel over de moderatoren van interpersoonlijke therapie (IPT) is een treffend voorbeeld. De auteurs bekeken 57 predictiestudies waarin IPT werd vergeleken met een andere vorm van psychotherapie, met medicatie of met een (inactieve) controlegroep. Ze vonden geen consistente moderatoren die op een differentieel effect van IPT ten opzichte van andere behandelingen wijzen, behalve misschien de superioriteit van cognitieve gedragstherapie (CGT) ten opzichte van IPT bij patiënten met een ontwijkende-persoonlijkeheidsstoornis (Bernecker, Coyne, Constantino, & Ravitz, 2017). Ook eerdere pogingen om de moderatoren van depressiebehandelingen op een rijtje te zetten, leverden weinig op. Simon en Perlis

(2010) concluderen in hun review dat de variatie in behandelresultaat tussen individuen zeer groot is, maar dat deze variatie op voorhand grotendeels niet valt te voorspellen. Cuijpers en collega's publiceerden onlangs een systematische review van de moderatoren in behandelstudies, waarin twee vormen van psychotherapie voor depressie werden vergeleken. Ze vonden dat CGT (iets) effectiever is dan andere vormen van therapie bij ouderen, studenten, en patiënten met (comorbide) verslaving (Cuijpers, Ebert, Acarturk, Anderson, & Cristea, 2016). Houdt het dan hier een beetje op, qua personalized medicine?

Ik denk van niet. Allereerst zouden we grote vooruitgang kunnen boeken als predictieonderzoek beter gestandaardiseerd zou worden, waarmee de replicatie van onderzoek mogelijk wordt. Het is natuurlijk wel zo dat predictoren en moderatoren die in een bepaalde populatie worden gevonden wel degelijk iets zeggen over die specifieke populatie. Zo deden wij onderzoek naar de predictoren van de effectiviteit van ons zorgprogramma depressie bij de voormalige Academische Riagg Maastricht (Huibers et al., 2014), en vonden een predictor (agorafobie) en een moderator (fysiek functioneren). Deze factoren zullen wellicht weinig voorspellend zijn voor depressieve patiënten die in Amsterdam worden behandeld; voor nieuwe patiënten die zich in Maastricht aanmelden is dat een stuk aannemelijker. Een belangrijke voorwaarde voor de toepassing van gepersonaliseerde zorg is dus populatiespecifiek predictieonderzoek.

Bovendien gloort er licht aan de horizon. Nieuwe analysetechnieken maken het mogelijk om de resultaten van verschillende behandelstudies aan elkaar te koppelen in een zogenaamde *individual patient data meta-analysis* (voor een voorbeeld, zie: Weitz et al., 2015). Daardoor kunnen de data van grote groepen patiënten worden bestudeerd en dat is — vanwege de statistische power — precies wat je nodig hebt om moderatoren te kunnen ontdekken.

GEPERSONALISEERDE BEHANDELSELECTIE: WELKE THERAPIE WERKT HET BESTE?

.....

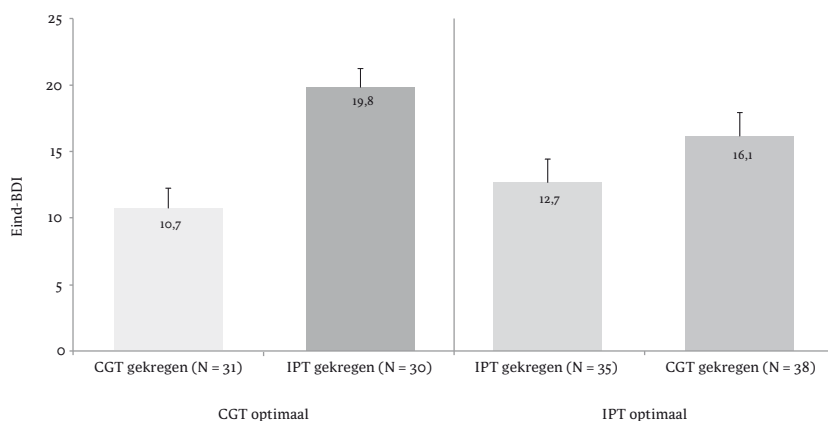
Wat doe je als je voor een specifieke populatie meerdere moderatoren voor het effect van twee even effectieve behandelingen hebt gevonden, en je wilt die informatie gebruiken om een behandeladvies te bepalen dat is afgestemd op de individuele patiënt? Deze vraag heeft geleid tot de ontwikkeling van de *Personalized Advantage Index* (PAI), een geavanceerd behandelselectiesysteem waarin meerdere moderatoren worden gecombineerd (DeRubeis et al., 2014).

DeRubeis en Hollon hebben een aantal toonaangevende behandelstudies uitgevoerd waarin CGT met antidepressiva werd vergeleken (DeRubeis et al., 2005; DeRubeis et al., 2017). Zij vonden een aantal moderatoren die wijzen op een verschillend effect in CGT versus medicatie (Fournier et al., 2009). De techniek achter de PAI is best ingewikkeld, maar komt in feite op twee stap-

pen neer. Eerst identificeert men de moderatoren van het effect van twee behandelingen in het kader van een gerandomiseerde behandelstudie (RCT), waarbij ook moderatoren die niet 'statistisch significant' zijn kunnen worden meegenomen, als ze voldoende informatie toevoegen. Vervolgens stopt men alle gevonden moderatoren met hun eigen 'gewicht' in een regressievergelijking, waarmee voor elke individuele patiënt kan worden uitgerekend wat het voorspelde effect is in de beide therapieën, gegeven zijn kenmerken aan het begin van het onderzoek. De waarde van de PAI reflecteert het voorspelde verschil in resultaat (bijvoorbeeld de ernst van depressie) in beide behandelingen. Een hoge PAI betekent dus dat het voor een individuele patiënt veel uitmaakt welke behandeling hij krijgt.

DeRubeis en collega's testten de PAI als indicatie-instrument met de vijf moderatoren die ze eerder al hadden gevonden. Voor iedere individuele patiënt werd een PAI berekend, die aangeeft of die patiënt volgens het predictiemodel een betere kans op herstel had met CGT of met medicatie. Meer dan 60% van de groep had volgens de voorspelling een 'klinisch relevant voordeel' bij een van beide behandelingen ten opzichte van de andere behandeling, ondanks het feit dat CGT en medicatie gemiddeld even effectief waren (DeRubeis et al., 2014). Bovendien hadden de patiënten uit deze 'voordeelgroep' die daadwerkelijk de behandeling hadden gekregen die volgens de voorspelling hun optimale behandeling zou zijn, significant minder depressieve klachten na afloop van de behandeling dan de groep die door loting juist hun niet-optimale behandeling had gekregen.

Samen met medewerkers van de DeRubeis-groep herhaalden we de PAI-methode (Huibers et al., 2015), deze keer met data uit onze Maastrichtse behandelstudie waarin we de effecten van CGT met IPT vergeleken (Lemmens et al., 2015). Eerst onderzochten we de moderatoren in onze studie en vonden zo zes verschillende factoren. Een hoge mate van somatische klachten, paranoïde symptomen, interpersoonlijke zelfopoffering en het aantal negatieve levensgebeurtenissen in het afgelopen jaar voorspelden een betere uitkomst van CGT ten opzichte van IPT, terwijl louter de aanwezigheid van cognitieve problemen een betere uitkomst van IPT ten opzichte van CGT voorspelde. Vervolgens berekenden we de PAI voor individuele patiënten en vonden we in deze groep een gemiddelde PAI van bijna 9 punten op de BDI. Dat is hoog, als men zich bedenkt dat 5 punten op de BDI al klinisch relevant zijn. We vergeleken ook de depressieve klachten na afloop van de therapie tussen de mensen die volgens het model een optimale en zij die een niet-optimale behandeling hadden gekregen. In figuur 1 is te zien dat de patiënten die volgens het model CGT zouden moeten krijgen en ook daadwerkelijk CGT hadden gekregen veel minder depressief waren na de behandeling (een gemiddelde BDI van 10,7) dan de patiënten die volgens het model CGT zouden moeten krijgen maar IPT hadden gekregen (een gemiddelde BDI van 19,8). Eenzelfde verschil zien we in de groep die volgens het model beter IPT had gekregen, zij het iets kleiner dan in de CGT-optimaal-groep.



FIGUUR 1 *Geobserveerde depressiescores na afloop van behandeling (eind-BDI) van patiënten die ofwel hun voorspelde optimale behandeling hebben gekregen (CGT of IPT), ofwel hun voorspelde niet-optimale behandeling (CGT of IPT)*

Wat zeggen deze resultaten? Allereerst dat het voor veel patiënten wel degelijk veel uitmaakt welke type behandeling ze krijgen, ook als de beschikbare behandelingen gemiddeld even effectief zijn. Maar als we naar de moderatoren in onze CGT-IPT-studie kijken, valt op dat patiënten met meerdere problemen het op verschillende gebieden beter doen in CGT, terwijl patiënten zonder dit soort problemen juist meer aan IPT lijken te hebben. Moderatoren wijzen namelijk ook in de richting van een verschillend werkingsmechanisme dat verklaart *waarom* de therapie werkt (Kazdin, 2007). Als mannen en vrouwen andere effecten laten zien in twee verschillende behandelingen, moet er een reden zijn waarom dat zo is. De moderatoren in ons onderzoek zijn een eerste aanwijzing dat de causale paden die tot de vermindering van depressie leiden mogelijk verschillen tussen CGT en IPT.

Het PAI-model dat we hebben ontwikkeld bewijst pas echt zijn waarde als het ook voor nieuwe patiënten die zich aanmelden voor behandeling een voorspellende waarde blijkt te hebben. Daar is een nieuwe gerandomiseerde behandelstudie voor nodig. Samen met collega's uit het buitenland (het ADMIT-D-consortium) werken we aan plannen om de PAI-methode prospectief te testen. Tot het zover is, moeten we het doen met de bemoedigende resultaten die ik zojuist heb beschreven. Wie zich wil verdiepen in de wonderde wereld van *personalized treatment selection* kan ik het recente overzichtsartikel van Cohen en DeRubeis (2018) van harte aanbevelen.

Heb ik het tot nu toe vooral gehad over het kiezen van bestaande behandelingen voor de individuele patiënt, nu ga ik over naar het tweede aspect van gepersonaliseerde psychotherapie: het afstemmen van de behandeling zelf op de kenmerken van de patiënt.

WERKINGSMECHANISMEN VAN PSYCHOTHERAPIE

.....

151

Willen we op een empirische manier onderzoeken hoe we de therapie zelf kunnen aanpassen op het profiel van de patiënt, dan zullen we eerst de vraag moeten beantwoorden *hoe* therapie werkt. Allereerst is er de kwestie van de aspecifieke (*common*) versus de specifieke (*specific*) factoren, die ik hier niet uitvoerig zal bespreken. Het zogeheten *dodo bird verdict*, de bevinding dat de meeste vormen van psychotherapie gemiddeld even effectief zijn, is vaak ten onrechte opgevoerd als bewijs dat het effect van alle therapieën via dezelfde universele factoren tot stand komt (Raes, 2016), waarbij met name de therapeutische relatie als helend element op het schild werd gehesen. Het meest waarschijnlijk is dat zowel specifieke als aspecifieke factoren een rol spelen, maar dat empirisch bewijs voor hoe het echt zit ontbreekt (Huibers & Cuijpers, 2015)

Nemen we het voorbeeld van CGT voor depressie, dan zegt de theorie van Beck dat de verandering van negatieve gedachten en gedragsmatige (her)activatie de werkingsmechanismen zijn die maken dat mensen beter worden door CGT (Beck, Rush, Shaw, & Emery, 1979). Voor CGT'ers klinkt dat aanmelijk, maar het bewijs dat het ook echt zo werkt, is gemengd. Zo ontdekten DeRubeis en Tang zogenaamde *sudden gains*, plotselinge verbeteringen van depressieve klachten tussen twee therapiesessies in, waarbij een verandering van negatieve gedachten voorafging aan de verbetering in depressie (Tang & DeRubeis, 1999) wat erop zou kunnen wijzen dat deze cognitieve verandering inderdaad de drijvende factor is. Wij repliceerden dit onderzoek in onze CGT-IPT-studie en vonden vergelijkbare resultaten (Lemmens, DeRubeis, Arntz, Peeters, & Huibers, 2016). Maar er zijn ook studies die aantonen dat verandering van negatieve gedachten ook in andere behandelingen is waar te nemen, zelfs bij gebruik van antidepressiva, waaruit blijkt dat cognitieve verandering niet iets specifiek voor CGT is (Garratt & Ingram, 2007). Ook wij deden een duit in het zakje door de werkingsmechanismen van CGT en IPT te onderzoeken, maar geen enkele factor die wij bekeken kwam als een statistische mediator uit de bus, een voorwaarde om van een werkingsmechanisme te kunnen spreken (Lemmens et al., 2017). Wat bovendien ontbreekt in de meeste studies is een duidelijke tijdslijn van herhaalde metingen tijdens de behandeling, waarmee kan worden vastgesteld of de verandering in de onderzochte factor (in ons geval negatieve gedachten) ook daadwerkelijk voorafgaat aan de verandering in het effect (in ons geval depressieve klachten; Lemmens, Müller, Arntz, & Huibers, 2016).

Lorenzo-Luaces, German en DeRubeis (2015) maakten een mooi overzicht van de werkingsmechanismen van CGT voor depressie. Ze komen tot een rijtje van methodologische problemen in mechanismeonderzoek, waarvan ik alleen de top drie noem:

- 1 Het meeste mechanismeonderzoek wordt gedaan in het kader van een RCT, terwijl experimentele studies waarbij het beoogde mechanisme direct gemanipuleerd wordt meer informatie verschaffen.
- 2 Er wordt te weinig onderscheid gemaakt tussen therapeutische procedures (bijvoorbeeld cognitieve herstructurering) en de verandering in intrapersoonlijke processen (bijvoorbeeld negatieve gedachten) die daarop volgt.
- 3 Een temporele tijdslijn van herhaalde metingen is nodig om te bepalen of de verandering van het mechanisme (bijvoorbeeld negatieve gedachten) voorafgaat aan de verandering in de behandeluitkomst (bijvoorbeeld depressie).

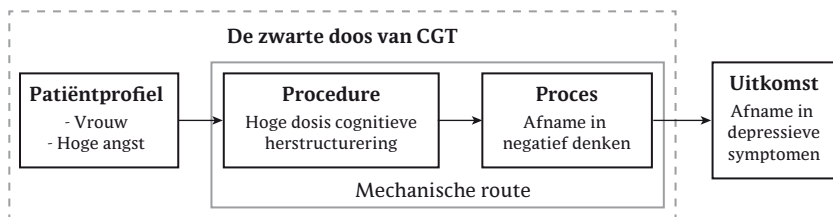
Het is een deprimerende conclusie, maar op basis van het bestaande onderzoek naar de werkingsmechanismen van CGT bij depressie valt er weinig te concluderen. Goed mechanismeonderzoek is complex, zoveel is duidelijk. Hoe CGT voor depressie écht werkt, is in feite een zwarte doos, laat staan dat we van de meeste andere vormen van psychotherapie weten hoe ze werken.

GEPERSONALISEERDE CGT VOOR DEPRESSIE

.....

Willen we dus op een empirische manier onderzoeken hoe CGT werkt, dan zullen we oplossingen moeten bedenken voor de genoemde methodologische tekortkomingen in eerder onderzoek naar werkingsmechanismen.

Ik schets hier de contouren van een nieuwe onderzoeksaanpak die we op dit moment aan het uitwerken zijn. In figuur 2 heb ik CGT weergegeven als een zwarte doos, omdat we nog maar weinig weten over de causale keten van verandering die ertoe leidt dat patiënten opknappen in therapie. Elke therapeut zal herkennen dat verschillende personen verschillend reageren op wat er gebeurt in de therapie, en dat het proces van verbetering verschilt van persoon tot persoon. De empirische hamvraag is of we deze causale keten door onderzoek in beeld kunnen krijgen en daarmee het gewenste antwoord op de voor-wie-werkt-wat-vraag.



FIGUUR 2 Causale keten van verandering: het hypothetische pad waarin patiëntprofiel, therapeutische procedure, intrapersoonlijk proces en therapie-uitkomst causaal aan elkaar verbonden zijn. Merk op dat de temporele sequentie ('wat gaat vooraf aan wat?') hier belangrijk is.

Het zal ingewikkeld zijn, maar ik denk dat het kan. Allereerst door alle relevante factoren vaak te meten, zodat we tijdig ontdekken wanneer er een verandering ontstaat en welke verandering in andere factoren daar mogelijk op volgt. Een temporele sequentie is geen *bewijs* van een causaal verband, maar wel een *voorwaarde* voor causaliteit. Meten kunnen we doen door om de zoveel tijd een reeks vragenlijsten af te nemen. Maar een veel krachtigere methode van dataverzameling is *experience sampling* (Trull & Ebner-Priemer, 2013), waarbij de patiënt elke dag op willekeurige momenten een paar korte vragen over zijn gevoelens, gedachten en gedrag beantwoordt. In dat kader is ook de netwerktheorie van psychopathologie die Borsboom ontwikkelde interessant (Borsboom & Cramer, 2013). Hij stelt dat psychische stoornissen worden gekenmerkt door de causale wisselwerking tussen individuele symptomen, waarbij die symptomen elkaar versterken of juist verzwakken in een soort feedbackcyclus. Samen met de Borsboom-groep ontwikkelden we een netwerk van BDI-symptoomveranderingen tijdens CGT en IPT, en vonden dat een paar symptomen een centrale plek in het netwerk innemen (Bringmann, Lemmens, Huibers, Borsboom, & Tuerlinckx, 2015). Daaruit volgt dat men klachten effectiever kan behandelen door therapeutische procedures in te zetten die zijn gericht op deze ‘centrale’ symptomen. Volgens Borsboom lijkt juist CGT daar uitermate geschikt voor (Borsboom & Cramer, 2013). Wat als we ook symptomen en intrapersonlijke processen op deze manier met elkaar in verband kunnen brengen, en vervolgens onderzoeken wat de impact van therapeutische procedures is op deze onderlinge netwerkverbindingen? Ook dat willen we de komende jaren onderzoeken.

Wat ook beter kan, is het ‘meten’ van therapeutische procedures die in therapie worden toegepast. In het bestaande mechanismeonderzoek is er veel aandacht voor de intrapersonlijke processen (vaak ‘mediatoren’ genoemd) en worden de therapeutische procedures meestal overgeslagen, waarschijnlijk omdat het tijd kost om therapeutische procedures te meten. Het betekent namelijk dat men therapie sessies moet laten opnemen en vervolgens moet laten scoren door onafhankelijke experts, teneinde te bepalen welke therapeutische procedures tijdens die ene sessie zijn uitgevoerd door de therapeut. Het is naar mijn mening een cruciale stap om de zwarte doos van CGT open te breken.

Stel dat we het simpele en hypothetische voorbeeld uit figuur 1 daadwerkelijk ontdekken in een observationele studie waarbij we een groep depressieve patiënten die CGT krijgen nauwgezet volgen. Hoe kunnen we die informatie gebruiken om tot gepersonaliseerde CGT te komen? Het antwoord luidt: door in een vervolgstudie gepersonaliseerde CGT op basis van het (potentiele causale) pad te vergelijken met ‘gewone’ CGT. In ons voorbeeld gaan we op zoek naar vrouwelijke patiënten met zowel depressie als angstklachten, en randomiseren we hen over twee behandelingen. In de ‘gewone’ CGT-groep ontvangen deelnemers CGT volgens het protocol van Beck, met gedragsmatige en cognitieve interventies. In de gepersonaliseerde CGT-groep ontvangen

deelnemers een veel hogere ‘dosis’ aan cognitieve interventies (want volgens onze voorspelling is dat de procedure die bij deze specifieke groep patiënten veel effect heeft) en laten we de gedragsmatige interventies achterwege. Doet gepersonaliseerde CGT het beter dan gewone CGT, dan is dat een eerste aanwijzing dat ons hypothetische pad ook daadwerkelijk een causale keten van verandering vormt waarop de therapie kan worden gebaseerd.

EVIDENCE-BASED PERSONALIZED PRACTICE?

.....

Ik hoor het u denken: allemaal leuk en aardig, maar wat kunnen we hiermee? Is die gepersonaliseerde CGT nu echt iets waarmee ik volgende week in mijn eigen behandelkamer aan de slag kan?

Zoals gezegd, is personalized medicine enorm in de mode, met name in de onderzoekswereld, maar concrete uitkomsten of toepassingen ontbreken vooralsnog. Dat geldt niet alleen voor CGT voor depressie, maar voor de meeste andere behandelingen en stoornissen. De afgelopen tientallen jaren is er vanuit de psychiatrie enorm veel biomedisch onderzoek uitgevoerd, met als doel die ene (genetische) biomarker te vinden waarop de behandeling van die ene patiënt kan worden toegespitst, maar zonder succes (Sadler & Foster, 2011).

Het risico bestaat dat ook personalized medicine de zoveelste hype blijkt te zijn: een prachtig en zelfs voor de hand liggend idee, maar de toepassing ervan lukt niet of biedt geen meerwaarde. Maar zoals ik hier heb proberen te betogen hebben we, ondanks de uitdagingen, eerst een hoop uit te zoeken, zowel wat betreft de keuze voor een bestaande therapie als het aanpassen van de therapie zelf op basis van de kenmerken van de patiënt. Tot we zover zijn, zult u het nog even met uw klinische intuïtie moeten doen.

Met dank aan mijn collega's in Maastricht (Lotte Lemmens, Suzanne van Bronswijk, Frenk Peeters), Philadelphia (Rob DeRubeis, Zachary Cohen, Lorenzo Lorenzo-Luaces en Jack Keefe) en Amsterdam (Arnoud Arntz, Sanne Bruijniks, Ellen Driessen en Pim Cuijpers).

Marcus Huibers is verbonden als hoogleraar Klinische Psychologie aan de Faculteit der Gedrags- en bewegingswetenschap, Sectie Klinische Psychologie aan de Vrije Universiteit, Amsterdam. Tevens is hij werkzaam als psychotherapeut bij GGZ InGeest in Amsterdam.

Correspondentieadres: Marcus Huibers, De Boelelaan 1105, 1081 HV Amsterdam.

E-mail: m.j.h.huibers@vu.nl

Summary *Personalized psychotherapy for depression: The black box of CBT*

The concept of personalized medicine attracts a lot of attention in modern health care. Using cognitive behavior therapy for depression as an example, I describe two aspects of personalized psychotherapy: choosing the most effective treatment for a given individual patient, and tailoring the therapy itself to the individual patient. Our research and that of affiliated colleagues within this upcoming field holds promise, but whether personalized psychotherapy will eventually be applied in the future remains an empirical question.

Keywords *personalized psychotherapy, CBT, depression*

Literatuur

- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford.
- Bernecker, S. L., Coyne, A. E., Constantino, M. J., & Ravitz, P. (2017). For whom does interpersonal psychotherapy work? A systematic review. *Clinical Psychology Review*, *56*, 82-93.
- Borsboom, D., & Cramer, A. O. (2013). Network analysis: An integrative approach to the structure of psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, *9*, 91-121.
- Bringmann, L. F., Lemmens, L. H., Huibers, M. J., Borsboom, D., & Tuerlinckx, F. (2015). Revealing the dynamic network structure of the Beck Depression Inventory-II. *Psychological Medicine*, *45*, 747-757.
- Cohen, Z. D., & DeRubeis, R. J. (2018). Treatment selection in depression. *Annual Review of Clinical Psychology*. In press.
- Cuijpers, P., Ebert, D. D., Acarturk, C., Andersson, G., & Cristea, I. A. (2016). Personalized psychotherapy for adult depression: A meta-analytic review. *Behavior Therapy*, *47*, 966-980.
- DeRubeis, R. J., Cohen, Z. D., Forand, N. R., Fournier, J. C., Gelfand, L. A., & Lorenzo-Luaces, L. (2014). The Personalized Advantage Index: Translating research on prediction into individualized treatment recommendations. A demonstration. *PLoS One*, *9*, e83875.
- DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C., Young, P. R., Salomon, R. M. ... Gallop, R. (2005). Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 409-416.
- DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Zajecka, J., Shelton, R. C., Amsterdam, J. D., Fawcett, J. ... Gallop, R. (2017). Prevention of recurrence of major depressive disorder following recovery with antidepressant medications plus CBT vs medications alone: Findings from phase II of a two-phase randomized trial. In preparation.
- Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Shelton, R. C., Hollon, S. D., Amsterdam, J. D., & Gallop, R. (2009). Prediction of response to medication and cognitive therapy in the treatment of moderate to severe depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *77*, 775-787.
- Garratt, G., & Ingram, R. E. (2007). Cognitive processes in cognitive therapy: Evaluation of the mechanisms of change in the treatment of depression. *Clinical Psychology: Science and Practice*, *14*, 224-239.
- Grove, W. M. (2005). Clinical versus statistical prediction: The contribution of Paul E. Meehl. *Journal of Clinical Psychology*, *61*, 1233-1243.

- Hamburg, M. A., & Collins, F. S. (2010). The path to personalized medicine. *New England Journal of Medicine*, *363*, 301-304.
- Huibers, M. J., Cohen, Z. D., Lemmens, L. H., Arntz, A., Peeters, F. P., Cuijpers, P., & DeRubeis, R. J. (2015). Predicting optimal outcomes in cognitive therapy or interpersonal psychotherapy for depressed individuals using the personalized advantage index approach. *PLoS One*, *10*, e0140771.
- Huibers, M. J. H., & Cuijpers, P. (2015). Common (non-specific) factors in psychotherapy. In R. Cautin & S. O. Lilienfeld (Eds.), *The Encyclopedia of Clinical Psychology* (pp. 1-6). New York: Wiley & Sons.
- Huibers, M. J., van Breukelen, G., Roelofs, J., Hollon, S. D., Markowitz, J. C., van Os, J. ... Peeters, F. (2014). Predicting response to cognitive therapy and interpersonal therapy, with or without antidepressant medication, for major depression: A pragmatic trial in routine practice. *Journal of Affective Disorders*, *152-154*, 146-154.
- Kazdin, A. E. (2007). Mediators and mechanisms of change in psychotherapy research. *Annual Review of Clinical Psychology*, *3*, 1-27.
- Lemmens, L. H., Arntz, A., Peeters, F., Hollon, S. D., Roefs, A., & Huibers, M. J. (2015). Clinical effectiveness of cognitive therapy vs. interpersonal psychotherapy for depression: Results of a randomized controlled trial. *Psychological Medicine*, 1-16.
- Lemmens, L. H., DeRubeis, R. J., Arntz, A., Peeters, F. P., & Huibers, M. J. (2016). Sudden gains in cognitive therapy and interpersonal psychotherapy for adult depression. *Behavior Research and Therapy*, *77*, 170-176.
- Lemmens, L. H. J. M., Galindo-Garre, F., Arntz, A., Peeters, F., Hollon, S. D., DeRubeis, R. J., & Huibers, M. J. H. (2017). Exploring mechanisms of change in cognitive therapy and interpersonal psychotherapy for adult depression. *Behavior Research & Therapy*, *94*, 81-92.
- Lemmens, L. H., Müller, V., Arntz, A., & Huibers, M. J. H. (2016). Mechanisms of change in psychotherapy for depression: An empirical update and evaluation of research aimed at identifying psychological mediators. *Clinical Psychology Review*, *50*, 96-107.
- Lorenzo-Luaces, L., German, R. E., & DeRubeis, R. J. (2015). It's complicated: The relation between cognitive change procedures, cognitive change, and symptom change in cognitive therapy for depression. *Clinical Psychology Review*, *41*, 3-15.
- Paul, G. L. (1967). Strategy of outcome research in psychotherapy. *Journal of Consulting Psychology*, *31*, 109-118.
- Perlis, R. H. (2016). Abandoning personalization to get to precision in the pharmacotherapy of depression. *World Psychiatry*, *15*, 228-235.
- Raes, F. (2016). De toekomst van CGT: Een zaak van preciezer afstemmen en beter richten? *Gedragstherapie*, *49*, 332-342.
- Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E. ... Paz-Ares, L. (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, *13*, 239-246.
- Sadler, J. Z., & Foster, D. W. (2011). Psychiatric molecular genetics and the ethics of social promises. *Journal of Bioethical Inquiry*, *8*, 27-34.
- Simon, G. E., & R. H. Perlis (2010). Personalized medicine for depression: Can we match patients with treatments? *American Journal of Psychiatry*, *167*, 1445-1455.

- Tang, T. Z., & DeRubeis, R. J. (1999). Sudden gains and critical sessions in cognitive-behavioral therapy for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 67*, 894-904.
- Trull, T. J., & Ebner-Priemer, U. (2013). Ambulatory assessment. *Annual Review of Clinical Psychology, 9*, 151-176.
- Weitz, E. S., Hollon, S. D., Twisk, J., van Straten, A., Huibers, M. J., David, D. ... Cuijpers, P. (2015). Baseline depression severity as moderator of depression outcomes between cognitive behavioral therapy vs pharmacotherapy: An individual patient data meta-analysis. *JAMA Psychiatry, 72*, 1102-1109.