

Zorgstandaard

Depressieve stoornissen

EBRO Module

Behandeling van een

persisterende depressieve

stoornis

Deze EBRO-module is opgesteld ter onderbouwing van de Zorgstandaard Depressieve stoornissen en vormt een aanvulling op de Multidisciplinaire Richtlijn Depressie (2013). De Zorgstandaard Depressieve stoornissen is geautoriseerd op 4 februari 2019 en gepubliceerd op GGZ Standaarden, deze EBRO-module is nog niet geautoriseerd.

15-03-2018

Inhoudsopgave

1	Inleiding	3
2	Methode	4
3	Wetenschappelijke onderbouwing	6
4	Conclusies / samenvatting wetenschappelijk bewijs	8
5	Overwegingen van de werkgroep	10
6	Aanbevelingen.....	11
	Literatuur / referenties	12
Bijlage 1	Review protocol	14
Bijlage 2	Zoekstrategie	16
Bijlage 3	Evidence-tabellen	20
Bijlage 4	AMSTAR instrument	29

1 Inleiding

Deze EBRO module gaat in de vraag welke behandelopties ingezet kunnen worden bij persisterende depressie. De DSM-5 diagnose persisterende depressieve stoornis ('persistent depressive disorder') omvat zowel dysthymie als chronische depressie.

We spreken conform de DSM-5 van een chronische depressie als gedurende de voorafgaande twee jaar volledig is voldaan aan de criteria voor een depressieve episode. Bij dysthymie is er gedurende de periode van twee jaar (één jaar voor kinderen en adolescenten) van de stoornis geen symptoomvrije periode geweest die langer duurde dan 2 maanden. Criteria voor een depressieve stoornis kunnen gedurende twee jaar continu aanwezig zijn.

Indien de symptomen van een depressie of dysthymie lang aanhouden kan er ook sprake zijn van een therapieresistente depressie. Met therapieresistente depressie bedoelen we in deze module een depressie die adequaat is behandeld conform het betreffende behandelalgoritme in de Multidisciplinaire richtlijn voor Depressie (Spijker et al, 2013), waarbij de behandelstappen zijn doorlopen c.q. overwogen en adequaat zijn uitgevoerd, maar waarbij dit tot onvoldoende herstel heeft geleid. In de onderzoeksliteratuur wordt dit onderscheid niet altijd helder gemaakt.

Uitgangsvraag

Op welke wijze dienen interventies ingezet te worden in de behandeling van patiënten met een persisterende depressieve stoornis (in het bijzonder dysthymie), rekening houdend met aard, ernst en beloop van de problematiek?

2 Methode

Zoekstrategie / klinisch review protocol

Een reviewprotocol is opgesteld samen met de werkgroep om vanuit de literatuur de beschikbare evidentie te vinden om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Het reviewprotocol bevat criteria voor de selectie van de artikelen die uit deze zoekstrategie voortkomen staan beschreven in het reviewprotocol (zie bijlage 1). Op 12 mei 2015 is een zoekstrategie uitgezet (zie bijlage 2) naar systematische reviews, meta-analyses en RCT's over de behandeling van mensen met dysthymie. Er is gezocht in CINAHL, PsycINFO, Embase, Medline, Cochrane Database of Systematic reviews. De resultaten van de review worden beschrijvend weergegeven.

Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies

In totaal zijn er met de zoekstrategie 383 systematische reviews en meta-analyses gevonden. Vervolgens werden 122 dubbele artikelen verwijderd en bleven daardoor 261 titels over. Uit deze 261 artikelen kwamen 41 artikelen door de eerste selectie heen; de overige 219 artikelen werden geëxcludeerd op basis van de titel en samenvatting. De voornaamste exclusie-redenen tijdens de eerste selectie waren: niet de juiste patiëntengroep (dysthymie), geen systematische review van interventies of te oud (ouder dan 2002).

Op basis van de volledige tekst, vond een tweede selectie plaats. Van de 41 reviews werden er 24 geëxcludeerd, omdat de review niet apart heeft gerapporteerd over dysthymie of persisterende depressie (Boyce et al., 2012; Cox et al., 2012; Gould, Coulson, & Howard, 2012; Hofmann, Asnaani, Vonk, Sawyer, & Fang, 2012; Leichsenring, Leweke, Klein, & Steinert, 2015), geen systematische review bleek te zijn (Bellino, Rinaldi, Brunetti, & Bogetto, 2012; Cuijpers, 2012; Gartlehner, Thaler, Hill, & Hansen, 2012; Gaudiano, Uebelacker, Epstein-Lubow & Miller, 2009; Kriston, von Wolff & Hölzel, 2010), er recentere reviews zijn op hetzelfde onderwerp (Ballesteros, 2005; Cipriani, Pretty, Hawton & Geddes, 2005; Kripke, 2004; Michalak & Lam, 2002; Shaw, Turner & Del, 2002; Silva de & Hotopf, 2003; Silva-de & Hotopf, 2003; Stetter & Kupper, 2002; Van Schaik et al., 2002; Wagstaff, Cheer, Matheson, Ormrod & Goa, 2002), de methode slecht is beschreven (Imel, Malterer, McKay, & Wampold, 2008; Piquart, Duberstein, & Lyness, 2006), het artikel teruggetrokken is (Silva de, Moncrieff, & Soares, 2015) of een Spaanstalig artikel betreft (Chiesa & Serretti, 2009).

Onder de dertien overige reviews bevindt zich een recente netwerk-analyse (Kriston, von Wolff, Westphal, Hölzel & Härter, 2014) die farmacotherapie, psychotherapie en combinatietherapie voor persisterende depressie onderzoekt. Deze studie includeerde op basis van de DSM-5 diagnose 'persistant depressive disorder', die zowel dysthymie als chronische depressie omvat. De search voor deze EBRO-module richtte zich alleen op dysthymie aangezien de huidige Multidisciplinaire richtlijn Depressie (2013) relatief recentelijk is aangevuld met het onderdeel chronische depressie. Echter, nu deze netwerkanalyse zowel chronische depressie als dysthymie bevat en deze typen depressie in dezelfde DSM-5 categorie zijn gevoegd, worden deze in deze beschrijving verder samengenomen. Voor de 12 overige reviews geldt dat zij (op enkele studies na) over dezelfde RCT's rapporteren als de netwerkanalyse, daarom is besloten om deze studies te excluderen (Cuijpers, 2012; Cuijpers et al., 2013; Cuijpers et al., 2014; Cuijpers et al., 2010; Cuijpers et al., 2012; Cuijpers, Dekker, Hollon & Andersson, 2009; Cuijpers, van Straten, van Oppen, & Andersson 2008; Cuijpers, van Straten, van Oppen & Andersson, 2010; Hollon & Ponniah, 2010; Komossa, Depping, Gaudchau, Kissling, & Leucht, 2010; Levkovitz, Tedeschini, & Papakostas, 2011; von Wolff, Hölzel, Westphal, Härter & Kriston, 2013; von Wolff, Hölzel, Westphal, Härter & Kriston, 2012).

Tijdens het reviewproces voor deze EBRO-module van Kriston et al., uit 2014, is tijdens het reviewproces is een recentere review (Jobst et al., 2016) aangeleverd door de werkgroep. Er is besloten om beide reviews mee te nemen, ondanks dat de Kriston review ook in de Jobst review is verwerkt. Voornaamste reden hiervoor is dat de Jobst review een narratieve review van reviews is en

daarom niet beoordeelt kon worden op GRADE kwaliteit, zoals wel kon bij de Kriston review. Verder is er besloten om de Kriston review niet te updaten met RCT's omdat de Jobst review zeer recent is.

Beoordeling van de kwaliteit van het bewijs

Voor het bewijs rondom interventies wordt het bewijs van de onderzoeken per uitkomstmaat gebruikelijk gegradeerd met behulp van GRADE¹. Er kunnen alleen GRADE² conclusies getrokken worden over systematische reviews waarbij een meta-analyse is toegepast. Bij narratieve reviews worden narratieve conclusies getrokken.

De kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat wordt, behalve door de methodologische kwaliteit van de individuele onderzoeken, ook bepaald door andere factoren, zoals de mate van consistentie van de gevonden resultaten uit de verschillende onderzoeken en de betrouwbaarheid van de gevonden uitkomst (zie bijlage 4).

Samenvatten van resultaten in 'evidence-tabel'

Van elk artikel is een samenvatting gemaakt in een zogenaamde 'evidence tabel', waarin de belangrijkste kenmerken van de onderzoeken zijn opgenomen.

¹ GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

² Methodiek voor het beoordelen en graderen van de kwaliteit van wetenschappelijke studies en van aanbevelingen, alom gebruikt bij richtlijnen/zorgstandaard ontwikkeling.

3 Wetenschappelijke onderbouwing

In bijlage 3 zijn de evidence-tabellen opgenomen van de twee reviews (Jobst et al., 2016; Kriston et al., 2014). De resultaten worden hieronder besproken.

Kriston review

Kriston et al. (2014) hebben in een netwerkmeta-analyse (NMA; Netwerk Meta-analyse) onderzocht wat het effect van farmacotherapie en/of psychotherapie is bij personen met een persisterende chronische depressie op response en drop-out van de behandeling. De resultaten en conclusies gelden voor alle personen met een chronische depressie die langer dan twee jaar duurt. Er kunnen geen conclusies worden getrokken over een specifieke vorm van een chronische depressie omdat de diagnostische inclusiecriteria van het onderzoek waarop de evidentie is gebaseerd erg heterogeen was. Het gaat bijvoorbeeld om onderzoek bij personen met een ernstige chronische depressie, dysthymie, dubbele depressie, terugkerende depressie zonder een volledige remissie tussen twee episodes, etc.

De resultaten met betrekking tot het effect van farmacotherapie worden in de tekst besproken. De effecten van psychotherapie worden buiten beschouwing gelaten, omdat deze in Jobst et al. (2016) zijn geanalyseerd en daarbij werd ook van deze NMA gebruik gemaakt. Kriston et al. (2014) hebben op basis van 45 RCT's met meer dan 5000 patiënten conclusies getrokken over de effectiviteit van farmacotherapie bij een chronische depressie. De patiënten werden voornamelijk in een ambulante setting behandeld. De volgende positieve effecten (uitgedrukt in Odds Ratio) op response zijn gevonden als het middel werd vergeleken met een placebopil: fluoxetine (OR 2.94), paroxetine (OR 3.79), sertraline (OR 4.47), moclobemide (OR 6.98), imipramine (OR 4.53), en amisulpride (OR 5.63). Ook werden deze middelen goed verdragen (minder of evenveel drop-out in vergelijking met placebo). De positieve resultaten op response gelden ook voor ritanserin (OR 2.35) en acetyl-L-carnitine (OR 5.67), maar alleen als er geen correctie plaatsvindt om rekening te houden met publicatiebias. Hierdoor zijn de resultaten voor deze twee middelen minder betrouwbaar.

Middelen werden ook onderling vergeleken. Daaruit blijkt dat fluoxetine minder effectief is dan moclobemide and amisulpride (respectievelijk met een OR 2.38 en 1.92, en een NNT van 4.99 en 6.44). En imipramine werd minder goed verdragen dan sertraline (OR 0.57) en amisulpride (OR 0.53). Zoals eerder geconcludeerd: er kunnen op basis van deze network meta-analyse geen verdere conclusies worden getrokken over welk middel het meest effectief is.

Jobst review

Jobst et al. hebben door middel van de Delphi-methode aanbevelingen geformuleerd voor de behandeling van volwassenen met een dysthymie, persisterende depressie of therapieresistente depressie).

Op basis van hun narratieve analyse en Delphi-ronde hebben zij vijf aanbevelingen geformuleerd. Als kanttekening moet worden gemaakt dat de aanbevelingen over een chronische depressie in het algemeen gaan, er kan dus nauwelijks een uitspraak worden gedaan over de behandeling van een specifieke vorm van persisterende depressie.

1. Welke psychotherapie kan het beste worden ingezet? (alle niveaus van bewijs)

Jobst et al. raden op basis van afnemende *sterkte van het bewijs* aan om bij een chronische depressie (CD) de volgende behandelvolgorde van interventies te hanteren:

1. Cognitive Behavioural Analysis System of Psychotherapy (CBASP)
2. Interpersoonlijke psychotherapie (IPT)

Werken deze twee opties niet dan kan er gekozen worden uit één van de volgende behandelingen: cognitieve gedragstherapie (CGT), psychodynamische of psychoanalytische behandeling, schema therapie (ST), radical openness dialectische gedragstherapie (RO-DBT), mindfulness-based cognitieve therapie (MBCT), en probleemoplossende therapie (PST).

Voor brief supportive psychotherapy (BSP) en supportive psychotherapy (SPT) worden geen aanbevelingen gedaan.

Bij het bepalen van het type psychotherapie is het volgens *expert opinion* belangrijk om rekening te houden met kenmerken van de patiënt: vroege of juist late onset, type depressie, aantal terugvallen, trauma in de jeugd, ernst van de symptomen, en comorbide persoonlijkheidsstoornis. Ook dient er rekening gehouden te worden met de voorkeur van de patiënt.

2. *Keuze voor psychotherapie of farmacotherapie? (sterk bewijs)*

Allebei de type behandelingen zijn even effectief, maar gecombineerd zijn deze in de Jobst review over het algemeen effectiever. Het behandelen van een chronische depressie moet daarom altijd gestart worden met een gecombineerde behandeling, behalve bij een dysthyme stoornis (daar is geen evidentie voor gevonden). Als een patiënt geen gecombineerde behandeling wil dan maakt de keuze voor één van de twee type behandeling niet uit.

De keuze voor een farmacologische middel is afhankelijk van de ernst van optredende angstsymptomen, slaapproblemen en obsessieve-compulsieve symptomen.

3. *Gepersonaliseerde behandeling (expert opinion)*

De behandeling moet gebaseerd zijn op de voorkeuren van de patiënt. Hier kan men denken aan de keuze voor psychotherapie of farmacotherapie, individuele therapie of groepstherapie, ambulante behandeling of behandeling tijdens een opname.

4. *Dosering van de psychotherapie (sterk bewijs en expert opinion)*

Het effect van de behandeling bij personen met CD is afhankelijk van de 'dosering' van de psychotherapie, met andere woorden het aantal sessies binnen een bepaalde periode. Tijdens de acute fase moet de therapie een adequate lengte en frequentie hebben, de therapie zal langer moeten duren dan bij een persoon met een terugkerende ernstige depressie. Als een patiënt last heeft van dysthymie dan is een korte vorm van psychotherapie niet effectief.

Vanuit expert opinion wordt in de review van Jobst et al. aangeraden om minimaal één keer per week een sessie te geven en om terugval te voorkomen moeten er follow-up sessies worden gegeven.

5. *Beperkingen van het huidig onderzoek*

Er is te weinig evidentie voor 'veelbelovende' interventies zoals ST, RO-DBT, psychodynamische en psychoanalytische behandeling. Ook is het onduidelijk welk type psychotherapie het beste werkt voor een specifiek type chronische depressie. Verder is er niet veel bekend over de lange termijn effecten, verschillen tussen individuele en groepstherapie en ambulante of ziekenhuissetting.

4 Conclusies / samenvatting wetenschappelijk bewijs

Kwaliteit van het bewijs

Jobst et al. (2016) hebben resultaten uit de studies narratief geanalyseerd en er is geen meta-analyse verricht. Hierdoor is het inschatten van het vertrouwen in de uitkomsten met behulp van GRADE lastig en dit is een belangrijke tekortkoming. Maar gezien de uitvoerigheid van de evidentie verzameling, weging van de evidentie en de gebruikte systematiek om de evidentie om te zetten in praktische aanbeveling en is het een bruikbare en betrouwbare publicatie. In de onderstaande conclusies is geen evidentie meegenomen die Jobst et al. (2016) als expert opinion beschouwen. Deze is wel terug te vinden in de evidence-tabellen en in de bovenstaande beschrijving van de resultaten.

Kriston et al. (2014) hebben een redelijk goed uitgevoerde netwerk meta-analyse (NMA) verricht. De review is methodologisch zeer goed uitgevoerd, waarbij redelijk goed is nagedacht over 'transitivity' en op welke wijze de inconsistency van de 'loops' kan worden geanalyseerd. Op de analyse en presentatie van de resultaten zijn echter wel twee belangrijke kritiekpunten. Ten eerste is er geen 'ranking' van interventies gedaan. Daardoor is niet duidelijk wat de kans is dat een bepaalde behandeling het beste werkt. Het tweede punt is dat onduidelijk is hoeveel 'procent gewicht' (lees: invloed) elke pairwise comparison heeft in de NMA. Deze informatie is nodig om een goede GRADE inschatting van de uitkomsten te maken. Daarmee is het dus onzeker van hoeveel vertrouwen in de uitkomsten er kan worden uitgegaan.

Het verzameld bewijs in beide reviews is gebaseerd op een heterogene groep patiënten waarbij de geanalyseerde evidentie geen verschil maakt tussen verschillende typen persisterende depressie. Hierdoor is er geen/nauwelijks bewijs welke type behandeling voor welk type chronische depressie het beste werkt.

Wetenschappelijke conclusies

Gecombineerde behandeling

	Gecombineerde behandeling is effectiever bij een persisterende depressie of therapieresistente depressie dan alleen het toepassen van psychotherapie of farmacotherapie. Voor dysthymie is hier geen bewijs voor. (Jobst et al., 2016)
--	---

Psychotherapie

	Cognitive Behavioural Analysis System of Psychotherapy (CBASP) is de effectiefste vorm van psychotherapie bij de behandeling van dysthymie, persisterende depressie of therapieresistente depressie. Interpersoonlijke psychotherapie (IPT) staat tweede in de rangorde wat betreft effectiviteit. (Jobst et al., 2016)
--	--

	De volgende behandelingen zijn minder effectief dan CBASP en IPT en verschillen onderling nauwelijks wat betreft effectiviteit bij de behandeling van dysthymie, persisterende depressie of therapieresistente depressie: cognitieve gedragstherapie (CGT), psychodynamische of psychoanalytische behandeling, schema therapie (ST),
--	--

	radical openness dialectische gedragstherapie (RO-DBT), mindfulness-based cognitieve therapie (MBCT), en probleemoplossende therapie (PST). (Jobst et al., 2016)
--	--

	Psychotherapie wordt effectiever als de dosering hoger is, dus met meer behandelsessies binnen een bepaald tijdsbestek. (Jobst et al., 2016)
--	--

Farmacotherapie

	Paroxetine, sertraline, moclobemide, and amisulpride kunnen als effectief worden beschouwd in de acute behandeling van een persisterende depressie. Imipramine is effectief maar bleek minder goed te verdragen dan de bovengenoemde middelen. Fluoxetine is effectief maar minder effectief in vergelijking met sommige van de bovenstaande middelen. (Kriston et al., 2014)
--	---

	Er werden alleen effecten gevonden van ritanserine and acetyl-L-carnitine als de correctie met betrekking tot publicatiebias niet werd meegenomen. (Kriston et al., 2014)
--	---

5 Overwegingen van de werkgroep

Psychotherapie is ook bij persisterende depressie effectief, zij het mogelijk in mindere mate dan bij niet-persisterende depressie. De conclusies van Jobst et al. scherpen aan wat in de Multidisciplinaire richtlijn Depressie is beschreven ten aanzien van chronische depressie en vullen aan met betrekking tot dysthymie. De conclusies van Kriston et al. met betrekking tot medicatie stroken niet met de Nederlandse visie en betreffen enkele niet-gangbare middelen. Een nieuwe (netwerk)meta-analyse en trial-onderzoek zijn nodig om eenduidige uitspraken te kunnen doen ten aanzien van de discrepanties tussen de reviews van Jobst et al. en Kriston et al.

Er zijn aanwijzingen dat specifieke psychotherapieën die ontwikkeld zijn voor persisterende depressie effectief zijn voor de behandeling van chronische depressie of dysthymie (zoals Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP), al zijn er ook aanwijzingen dat psychotherapieën voor de niet-persisterende variant van depressie eveneens effectief zijn als aanvulling op antidepressiva. Op grond van de huidige beschikbare kennis zijn hierover geen preciezere uitspraken te doen.

Van belang is het om na te gaan of het een al dan niet eerder adequaat behandelde persisterende depressie betreft, waarna het behandelbeleid wordt bepaald conform de aanbevelingen in de Multidisciplinaire richtlijn Depressie. Het beloop wordt gemonitord en na uiterlijk 4 maanden vindt behandelbeoordeling plaats, op basis van monitoring van de behandelresultaten, eventueel gevolgd door bijstellen van het behandelbeleid conform de Multidisciplinaire richtlijn Depressie.

6 Aanbevelingen

De voorkeursbehandeling voor eerder adequaat behandelde chronische depressie is een combinatiebehandeling van psychotherapeutische behandeling met antidepressieve medicatie. Bij dysthymie is er geen voorkeur voor combinatiebehandeling en kan ook psychotherapie dan wel farmacotherapie als monotherapie worden ingezet.

Bij de keuze van het type behandeling wordt rekening gehouden met de voorkeur van de patiënt en met kenmerken van de patiënt: vroege of juist late onset, type depressie, aantal terugvallen, trauma in de jeugd, ernst van de symptomen en comorbide persoonlijkheidsstoornis.

De hulpverlener gaat na of het al dan niet een eerder adequaat behandelde persisterende depressie betreft, hetgeen van belang is voor het bepalen van het behandelbeleid:

- voor patiënten met een chronische depressie of dysthymie die nog geen behandeling hebben gehad wordt, gezien de lange duur van de klachten, geadviseerd te starten met een van de algoritmes depressieve episode (matig) ernstig (eerste episode of recidief), afhankelijk of er sprake is van een eerste episode of recidief episode, en deze verder te vervolgen;
- voor patiënten met een chronische depressie of dysthymie die inadequate behandeling hebben gehad, is het advies om de behandeling te evalueren en te starten bij die stap van een van de algoritmes depressieve episode (matig) ernstig (eerste episode of recidief) die nog niet of niet adequaat uitgevoerd is en deze verder te vervolgen;
- voor patiënten met een chronische depressie die adequate behandeling hebben gehad (therapieresistente depressie) is het advies om een van de algoritmes depressieve episode (matig) ernstig (eerste episode of recidief) verder te vervolgen bij combinatiebehandeling van psychotherapie en medicamenteuze therapie en deze voldoende lang aan te bieden. Het stappenplan biologische behandeling van depressie moet dan ook verder gevolgd worden inclusief de beoordeling voor ECT.

Het beloop wordt gemonitord en na uiterlijk 4 maanden vindt behandelbeoordeling plaats, op basis van monitoring van de behandelresultaten, eventueel gevolgd door bijstellen van het behandelbeleid conform de Multidisciplinaire richtlijn Depressie.

Vanwege de onduidelijkheid die blijft bestaan over de relatieve waarde van monotherapie versus combinatiebehandeling en tussen interventies onderling is nieuw onderzoek aanbevolen, in de vorm van een nieuwe (netwerk)meta-analyse en gerandomiseerde trials.

Literatuur / referenties

- Ballesteros, J. (2005). Orphan Comparisons and Indirect Meta-analysis: A Case Study on Antidepressant Efficacy in Dysthymia Comparing Tricyclic Antidepressants, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, and Monoamine Oxidase Inhibitors by Using General Linear Models. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25, 127-131.
- Bellino, S., Rinaldi, C., Brunetti, C., & Bogetto, F. (2012). Interpersonal psychotherapy: Recent indications beyond major depression. *Journal of Psychopathology / Giornale di Psicopatologia*, 18, 359-375.
- Boyce, R. D., Hanlon, J. T., Karp, J. F., Kloeke, J., Saleh, A., & Handler, S. M. (2012). A review of the effectiveness of antidepressant medications for depressed nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*, 13, 326-331.
- Chiesa, A. & Serretti, A. (2009). L'utilita' delle meditazioni basate sulla consapevolezza per i disturbi psichiatrici: Una review sistematica. (Usefulness of mindfulness meditations for psychiatric disorders: A systematic review.) *Psichiatria e Psicoterapia*, 28, 93-110.
- Cipriani, A., Pretty, H., Hawton, K., & Geddes, J. R. (2005). Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: A systematic review of randomized trials. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 1805-1819.
- Cox, G. R., Fisher, C. A., De, S. S., Phelan, M., Akinwale, O. P., Simmons, M. B. et al. (2012). Interventions for preventing relapse and recurrence of a depressive disorder in children and adolescents. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 11, CD007504.
- Cuijpers, P. (2012). Combined treatment is more effective than psychotherapy or pharmacotherapy alone. Is the difference relevant for the practice? *European Psychiatry*, 27.
- Cuijpers, P., Sijbrandij, M., Koole, S. L., Andersson, G., Beekman, A. T., & Reynolds, C. F., III (2013). The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry*, 12, 137-148.
- Cuijpers, P., Sijbrandij, M., Koole, S. L., Andersson, G., Beekman, A. T., & Reynolds, C. F., III (2014). Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry*, 13, 56-67.
- Cuijpers, P., Dekker, J., Hollon, S. D., & Andersson, G. (2009). Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 1219-1229.
- Cuijpers, P., Reynolds, C. F. I., Donker, T., Li, J., Andersson, G., & Beekman, A. (2012). Personalized treatment of adult depression: Medication, psychotherapy, or both? A systematic review. *Depression and Anxiety*, 29, 855-864.
- Cuijpers, P., van Straten, A., Schuurmans, J., van Oppen, P., Hollon, S. D., & Andersson, G. (2010). Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 30, 51-62.
- Cuijpers, P., van Straten, A., van Oppen, P., & Andersson, G. (2008). Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1675-1685.
- Cuijpers, P., van Straten, A., van Oppen, P., & Andersson, G. (2010). Welke psychologische behandeling, uitgevoerd door wie, is het meest effectief bij depressie? = What psychological treatment delivered by whom is most effective in depression? *Gedragstherapie*, 43, 79-113.
- Gartlehner, G., Thaler, K., Hill, S., & Hansen, R. A. (2012). How should primary care doctors select which antidepressants to administer? *Curr Psychiatry Rep*, 14, 360-369.
- Gaudiano, B. A., Uebelacker, L. A., Epstein-Lubow, G., & Miller, I. W. (2009). Premature conclusions about psychotherapy for dysthymia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 1188.
- Gould, R. L., Coulson, M. C., & Howard, R. J. (2012). Cognitive behavioral therapy for depression in older people: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60, 1817-1830.
- Hofmann, S. G., Asnaani, A., Vonk, I. J. J., Sawyer, A. T., & Fang, A. (2012). The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Cognitive Therapy and Research*, 36, 427-440.
- Hollon, S. D. & Ponniah, K. (2010). A review of empirically supported psychological therapies for mood disorders in adults. *Depression and Anxiety*, 27, 891-932.

- Imel, Z. E., Malterer, M. B., McKay, K. M., & Wampold, B. E. (2008). A meta-analysis of psychotherapy and medication in unipolar depression and dysthymia. *Journal of Affective Disorders*, 110, 197-206.
- Jobst, A., Brakemeier, E. L., Buchheim, A., Caspar, F., Cuijpers, P., Ebmeier, K. P. et al. (2016). European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe. *Eur.Psychiatry*, 33, 18-36.
- Komossa, K., Depping, A. M., Gaudchau, A., Kissling, W., & Leucht, S. (2010). Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, CD008121.
- Kripke, C. (2004). Drug treatments for patients with dysthymia. *Am Fam Physician*, 70, 1269-1270.
- Kriston, L., von Wolff, A., & Hölzel, L. (2010). Effectiveness of psychotherapeutic, pharmacological, and combined treatments for chronic depression: A systematic review (METACHRON). *BMC Psychiatry*, 10.
- Kriston, L., von Wolff, A., Westphal, A., Hölzel, L. P., & Härter, M. (2014). Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: A network meta-analysis. *Depression and Anxiety*, 31, 621-630.
- Leichsenring, F., Leweke, F., Klein, S., & Steinert, C. (2015). The empirical status of psychodynamic psychotherapy - an update: Bambi's alive and kicking. *Psychother Psychosom*, 84, 129-148.
- Levkovitz, Y., Tedeschini, E., & Papakostas, G. I. (2011). Efficacy of antidepressants for dysthymia: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 509-514.
- Michalak, E. E. & Lam, R. W. (2002). Breaking the myths: new treatment approaches for chronic depression. *Can J Psychiatry*, 47, 635-643.
- Pinquart, M., Duberstein, P. R., & Lyness, J. M. (2006). Treatments for Later-Life Depressive Conditions: A Meta-Analytic Comparison of Pharmacotherapy and Psychotherapy. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 1493-1501.
- Shaw, K., Turner, J., & Del, M. C. (2002). Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, CD003198.
- Silva de, L. M. & Hotopf, M. (2003). A comparison of active drugs for the treatment of dysthymia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, CD004047.
- Silva de, L. M., Moncrieff, J., & Soares, B. G. (2015). WITHDRAWN: Drugs versus placebo for dysthymia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 6, CD001130.
- Silva-de, L. M. & Hotopf, M. (2003). Pharmacotherapy for dysthymia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Spijker J, Bockting CLH, Meeuwissen JAC, Vliet IM van, Emmelkamp PMG, Hermens MLM, Balkom ALJM van namens de Werkgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling Angststoornissen/Depressie (2013). Multidisciplinaire richtlijn Depressie (Derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Stetter, F. & Kupper, S. (2002). Autogenic training: A meta-analysis of clinical outcome studies. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 27, 45-98.
- Van Schaik, D. J. F., Van Marwijk, H. W. J., Van Der Windt, D. A. W. M., Beekman, A. T. F., de, H. M., & van, D. R. (2002). Effectiveness of psychotherapy for depressive disorder in primary care. A systematic review. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 609-619.
- Wolff, A. von, Hölzel, L. P., Westphal, A., Härter, M., & Kriston, L. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 144, 7-15.
- Wolff von, W. A., Hölzel, L. P., Westphal, A., Härter, M., & Kriston, L. (2012). Combination of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of chronic depression: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 12.
- Wagstaff, A. J., Cheer, S. M., Matheson, A. J., Ormrod, D., & Goa, K. L. (2002). Paroxetine: An update of its use in psychiatric disorders in adults. *Drugs*, 62, 655-703.

Bijlage 1 Review protocol

Reviewprotocol - Dysthymie

Voor de Zorgstandaard Depressie en Dysthymie

Onderwerp	Interventies voor dysthymie
Uitgangsvragen	Welke interventies zijn effectief in de behandeling van patiënten met een dysthyme stoornis, rekening houdend met de aard, ernst en het beloop van de problematiek?
Criteria voor inclusie van studies in review	
• <i>Populatie</i>	Patiënten (> 12 jaar) met een dysthyme stoornis (In de MDR depressie 2008 is een search gedaan voor chronische depressie, daarom is er in de huidige search alleen gezocht op dysthymie.)
• <i>Interventie</i>	Alle (farmacotherapie, psychologische behandeling, combinatietherapie, voeding, overig)
• <i>Vergelijking</i>	• Care as usual / Treatment as usual • Wachtlust • Actieve controle • Placebo
• <i>Kritische uitkomstmaten</i>	• Symptoomvermindering (incl depression severity) • Herstel/remissie
• <i>Belangrijke uitkomstmaten</i>	• Kwaliteit van leven • Terugval • Bijwerkingen • Contra-indicaties • Verlaten van studie om welke reden dan ook
• <i>Studie design</i>	Systematic reviews, meta-analyses (RCT's)
• <i>Minimum omvang steekproef</i>	• RCT >10 per arm • Exclusie van studies met >50% attrition uit één arm van de trial (tenzij adequate statistiek is toegepast om te corrigeren voor missende data)
Search strategie	[termen populatie criteria] AND [RCT, systematic review]
Databases searched	CINAHL, PsycINFO, Embase, Medline, Cochrane Database of Systematic reviews
Data searched	Reviews vanaf 2001. Voor de RCT's vanaf inception.
De review strategie	The literature will be presented via a narrative/meta-analytic synthesis of the available evidence. Well performed systematic reviews and meta-analysis appropriate to the review question will be described conform GRADE guidelines and, when available and complementary, supplemented with RCTs published since the review. The information specialist will carry out the search strategy. The reviewer(s) will select the studies in two phases, based on the 'Criteria for considering studies for the review' above: 1. Based on title and abstract. When included or in doubt:

	2. based on full text. A second reviewer is available for cross-checking, help and advice. Existing systematic reviews, meta-analysis (and RCTs) will be assessed on methodology, summarised and described using GRADE guidelines.
--	---

Bijlage 2 Zoekstrategie

Onderwerp: Behandeling van dysthymie

Door: Angita Peterse, 22 juni 2015.

Search history Dysthymie

RCT's, systematic reviews en meta-analyses

PsycInfo

#	Query	Limiters/Expanders	Last Run Via	Results
S6	S3 AND (rct OR random*)	Limiters - Publication Type: All Journals Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	290
S5	S3	Limiters - Methodology: - Systematic Review, - Meta Analysis Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	48
S4	S3 AND (rct OR random*)	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	314
S3	S1 OR S2	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	3,208
S2	TI ("dysthymic disorder" OR dysthymia) OR AB ("dysthymic disorder" OR dysthymia) OR KW ("dysthymic disorder" OR dysthymia)	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	3,150

S1	DE "Dysthymic Disorder"	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	1,408
----	-------------------------	-------------------------------	---	-------

PubMed

Recent queries				
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#10	Add	Search systematic[sb] AND (#4)	117	04:46:28
#9	Add	Search (Therapy/Narrow[filter]) AND (#4)	288	04:43:19
#4	Add	Search (#2 OR #3)	2832	04:20:11
#3	Add	Search "Dysthymic Disorder" [tiab] OR dysthymia [tiab] OR "Dysthymic Disorder" [ot] OR dysthymia [ot]	2420	04:18:17
#2	Add	Search "Dysthymic Disorder"[Mesh]	1014	04:17:38

CINAHL

#	Query	Limiters/Expanders	Last Run Via	Results
S5	S1 OR S2	Limiters - Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	20
S4	S1 OR S2	Limiters - Randomized Controlled Trial Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	9
S3	S1 OR S2	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	418

S2	TI ("Dysthymic Disorder" OR dysthymia) OR AB ("Dysthymic Disorder" OR dysthymia)	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	333
S1	(MH "Dysthymic Disorder")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	159

enabled

EMBASE

#6

'dysthymic disorder'/exp OR 'dysthymic disorder':ab OR 'dysthymia'/exp OR dysthymia:ab OR dysthymia:ti OR 'dysthymic disorder':ti AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

189

#5

'dysthymic disorder'/exp OR 'dysthymic disorder':ab OR 'dysthymia'/exp OR dysthymia:ab OR dysthymia:ti OR 'dysthymic disorder':ti AND [randomized controlled trial]/lim

393

#4

'dysthymic disorder'/exp OR 'dysthymic disorder':ab OR 'dysthymia'/exp OR dysthymia:ab OR dysthymia:ti OR 'dysthymic disorder':ti

7,350

#3

'dysthymic disorder'/exp OR 'dysthymic disorder' OR 'dysthymia'/exp OR dysthymia

7,397

Cochrane

There are 9 results from 8946 records for your search on #3 - #1 or #2 in Cochrane Reviews in the strategy currently being edited.

(De Cochrane reviews bij de SR's en MA's gedaan.)

Totalen

Totalen RCT's:

PsycInfo	290
PubMed	288
CINAHL	9
EMBASE	393
Totaal:	980

Ontdubbeld en 334 dubbele referenties verwijderd. Blijft over: 646 titels.

Totalen SR's en MA's:

PsycInfo	48
PubMed	117

CINAHL		20
EMBASE	189	
Cochrane	9	
Totaal:	383	

Ontdubbeld en 122 dubbele referenties verwijderd. Blijft over: 261 titels.

Bijlage 3 Evidence-tabellen

Reference: Kriston L, von Wolff A, Westphal A, Hölzel LP, Härter M. Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: A network meta-analysis. <i>Depression Anxiety</i> 2014; 31(8):621-630.	
Methods	Study aim: To systematically review randomized controlled trials that compared the efficacy and acceptability of drugs, psychotherapeutic treatments, and their combinations against each other or placebo in the treatment of persistent depressive disorder. Study design: Systematic review Analysis: Network meta-analyses were performed for two treatment groups, one network included trials that compared drugs with each other or placebo and the other network included trials that compared psychotherapeutic and combined treatment with each other, a drug treatment or placebo. Setting: Nearly all trials were conducted in the outpatient setting in Europe and North-America.
Patients	Number of studies: <i>Pharmacotherapy:</i> K=45 <i>Psychotherapeutic and combined treatment:</i> K=15 Number of patients: <i>Pharmacotherapy:</i> N=5808-5348 (efficacy - acceptability) <i>Psychotherapeutic and combined treatment:</i> N=2657-2719 Age: unknown Sex: unknown Inclusion: • Design: Randomized controlled trials (no restrictions regarding time of follow-up) • Participants: Studies conducted in adults (age>18) with a diagnosis of chronic depression (all subtypes: chronic major depression, dysthymia, double depression or recurrent depression without a complete remission between episodes were included if the disorders were of at least 2 years duration) • Interventions: Psychotherapeutic, pharmacological and combined interventions that focus primarily on the treatment of depressive symptoms Exclusion: • Participants: Studies focusing exclusively on chronically depressed patients with concurrent personality disorder, substance abuse, dementia, psychotic disorder, anxiety disorder, or a somatic disorder. • Interventions: Maintenance or continuation treatment was excluded Baseline characteristics: 56 trials were included. 45 trials investigated pharmacotherapy and 15 psychotherapeutic and/or combined treatments (4 trials investigated both). The trials were published between 1985 and 2013. Sample size ranges from 15 to 635. 60% of the trials examined pure dysthymic patients.

Interventions	Interventions: <i>Pharmacotherapy:</i> escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline, duloxetine, reboxetine, viloxazine, moclobemide, phenelzine, amineptine, amitriptyline, clomipramine, desipramine, dothiepine, imipramine, trazodone, minaprine, ritanserin, diazepam, lorazepam, amisulpride, flupenthixol, acetyl-L-carnitine, St. John's wort, escitalopram+bupropion, fluoxetine+bentazepam, mirtazapine+venlafaxine, paroxetine+amisulpride <i>Psychotherapeutic and combined treatment:</i> Cognitive behavioural analysis system of psychotherapy (CBSAP), interpersonal psychotherapy (IPT), cognitive behavioural therapy (CBT), brief cognitive behavioural therapy (BCBT), supportive psychotherapy (SP), CBSAP+medication (Keller), CBSAP+medication (Kocsis), IPT+medication, CBT+medication, SP+medication, mindfulness-based therapy (MBT)+medication. The duration of interventions ranged between 4 and 12 weeks for drugs and from 5 to 24 weeks for psychotherapeutic treatments. Control: <i>Pharmacotherapy:</i> placebo <i>Psychotherapeutic and combined treatment:</i> medication alone Follow-up time: <i>Pharmacotherapy:</i> 8 weeks (if 8 week data was not available data between 4 and 12 week was used) <i>Psychotherapeutic and combined treatment:</i> End of treatment (between 5 and 24 weeks)
Outcome	Primary: - Efficacy - response, which was defined as at least 50% improvement on a symptom severity rating scale. Secondary: - Acceptability- dropouts, which was measured as dropout for any reason.
Results	Efficacy (response) <i>Pharmacotherapy:</i> Among the sufficiently tested treatments, most were statistically significantly more effective than placebo including fluoxetine (OR 2.94), paroxetine (OR 3.79), sertraline (OR 4.47), moclobemide (OR 6.98), imipramine (OR 4.53), ritanserin (OR 2.35), amisulpride (OR 5.63), and acetyl-L-carnitine (OR 5.67). In pairwise comparisons, moclobemide and amisulpride significantly outperformed fluoxetine (OR 2.38 and 1.92, corresponding to a NNT of 4.99 and 6.44). <i>Psychotherapeutic and combined treatment:</i> Of the sufficiently tested interventions, IPT combined with medication was more efficacious than medication at borderline significance (OR 1.83, NNT 7.11). IPT without additional medication was statistically significantly less efficacious than medication (OR 0.48, NNT 5.97). No significant differences in efficacy compared with medication were found for CBASP, with or without additional medication. It is of note that due to the moderating effect of disorder subtype, combined treatment effects would become larger if more than half of the sample suffered from a chronic major depression and smaller in a majority of pure dysthymic patients. In pairwise comparisons, Keller et al.'s CBASP+medication treatment outperformed Kocsis et al.'s CBASP+medication treatment (OR 3.57, NNT 4.73). In addition, IPT was inferior to Keller et al.'s CBASP+medication treatment (only indirect comparison, OR 0.18, NNT 3.79), IPT+medication (OR

	0.26, NNT 4.37), and CBASP without additional medication (OR 0.45, NNT 6.41). Acceptability (dropouts) <i>Pharmacotherapy:</i> No statistically significant difference to placebo emerged for any sufficiently tested drug. Pairwise comparisons revealed that both sertraline and amisulpride lead to significantly less dropouts than imipramine (OR 0.57 and 0.53, respectively) <i>Psychotherapeutic and combined treatment:</i> No statistically significant difference for psychotherapeutic or combined treatment compared to medication alone were found. Conclusions: <i>Pharmacotherapy:</i> Fluoxetine, paroxetine, sertraline, moclobemide, imipramine, and amisulpride can be considered as efficacious and acceptable evidence-based acute drug treatments for persistent depressive disorder, whereas fluoxetine proved to be less effective and imipramine less acceptable than some other drugs. If publication bias is judged improbable, ritanserin and acetyl-L-carnitine may be recommended as well. <i>Psychotherapeutic and combined treatment:</i> Moderate recommendation can be given for CBASP as acute monotherapy. The findings suggest that acute IPT without additional medication currently cannot be recommended for persistent depressive disorder. For the acute treatment of chronic major depression, IPT combined with medication showed convincing efficacy and acceptability, whereas CBASP plus medication can be recommended only with weak to moderate strength due to conflicting findings. For the acute treatment of dysthymic disorder, medication remains the most preferable treatment option, whereas some psychotherapies, e.g., CBASP, might be effective.
Quality Assessment (AMSTAR)	+, -, ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable) 1. Was an 'a priori' design provided? + 2. Was there duplicate study selection and data extraction? + 3. Was a comprehensive literature search performed? + 4. Were limitations in the literature search reported?* + 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? 6. Were the characteristics of the included studies provided? + 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? + 8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? + 9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? +/- Moderately done. Good pairwise analysis (with CrI credible interval). But no information table about the contribution of direct comparisons to the NMA and ranking of different treatments (chance to be the best). The omission on not ranking treatments is especially remarkable because creating a hierarchy of interventions was an aim of their NMA and described in their published review protocol. <u>Discussion of Transitivity and assessing inconsistency of the loops (not GRADE)</u> <i>Transitivity</i> The author's tried to think beforehand about possible effect moderators that influence the transitivity assumption. Although this was good, the drawback was that post-hoc they had to test other moderators they did not think of.

	"A priori defined effect moderators included the proportion of participants with a major depressive subtype of chronic depression and risk of bias. Post hoc tested moderators included treatment duration, the intensity of the provided clinical management for drug treatments, inclusion of patients with personality disorders, sample size, and the influence (uniqueness) of large trials." <i>Inconsistency</i> Good assessment and analysis of inconsistency in the efficacy network "We identified inconsistency in the drug efficacy network that could be traced back primarily to the comparison..." The sources of inconsistency were due to high risk of bias in two loops (sertraline vs imipramineacety; l-l-carnitine vs placebo vs amisulpride), probably due to sponsoring from the industry. "sensitivity analysis excluding these two trials led to a moderate downward correction of estimates against placebo for all drugs but ritanserin." 10. Was the likelihood of publication bias assessed? - 11. Was the conflict of interest stated? + <u>GRADE</u> GRADE'ing can be undertaken for <i>the confidence in a specific pairwise effect estimated in network meta-analysis and treatment ranking estimated in network meta-analysis</i>. There are a few reasons why this cannot be done fully for this review. Firstly the contribution of direct comparisons to the NMA is not reported. This information is necessary for GRADE'ing because the comparison have different 'weight' on how much they influence the whole network. For example a comparison with minimal weight and high RoB influences the GRADE'ing differently than a comparison with a heavy weight and high RoB. Secondly, the raking of different treatments is not done, but is needed to assess 'imprecision'. Also, heterogeneity per pairwise comparison is not presented (needed for 'Inconsistency'). Lastly, publication bias is not assessed. So the GRADE'ing of the evidence is not possible, but a summary description can be given of the 5 criteria for GRADE'ing: 1.Study limitations (risk of bias) Study authors assessed Rob and did sensitivity analyses to control for Rob. Also the RoB per study is presented in a table (in the Kriston supplement file). RoB per pairwise comparison was not described. 2.Indirectness of evidence - NMA results (always) include or calculate indirect comparisons, this is also the case in this paper. - Also the results found for persistent depressive disorder are not directly useable for the sub population of the guideline. 3.Inconsistency of results Heterogeneity results are not presented per comparison and in numbers. However there was a narrative description. The drug efficacy and acceptability analysis did not identify substantial statistical heterogeneity between trials. In the efficacy analysis of psychotherapeutic and combined treatments, they identified a large amount of between-trial heterogeneity (they examined the reasons for this). Heterogeneity was not found for the acceptability analysis. 4.Imprecision - There is no racking of interventions, needed to assess (im)precision of results.
--	---

	- Only per pairwise comparisons results can be assessed on imprecision. Estimates are imprecise if they are not statistically significant (CrI crosses OR threshold of 1) or not clinically significant (CrI crosses the OR area between 0.75-1.75). See Kriston supplement for all CrI of interventions vs placebo. (Fig 6-9) 5.Publication bias Was not assessed: “Our findings are limited by the fact that we did not search for trials in drug agency databases, but adjusting efficacy estimates for the identified “small sample bias” may have counteracted possible publication bias to some extent.”
--	---

*We spreken bij het Trimbos af (29-07-2015): Oordeel met name baseren op transparantie, ‘Yes’ betekent een lage RoB.

Reference: Jobst, A., Brakemeier, E. L., Buchheim, A., Caspar, F., Cuijpers, P., Ebmeier, K. P. et al. (2016). European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe. <i>Eur.Psychiatry</i> , 33, 18-36.	
Methods	Study aim: To provide a comprehensive overview of current psychotherapy for chronic depression (CD) Study design: Systematic review of reviews, RCT's, Cohort studies, case series, open studies Analysis: Evaluation of the retrieved documents and developed evidence tables and recommendations through a consensus process among experts and stakeholders (Delphi method). Setting:
Patients	Number of studies: K=35 Number of patients: N= nvt Age: nvt Sex: nvt Inclusion: • meta-analysis, randomized controlled trial (RCT), systematic review, cohort study, open study or case series; • published in English or German; • published between January 1977 and January 2015; • examined the effects of psychological treatment on CD (dysthymia, persistent depression, treatment-resistant depression); • intervention tested in adults (18 years or older). Exclusion: Language other than English or German Baseline characteristics: nvt
Interventions	Intervention: Cognitive behavioral therapy (CBT), cognitive therapy (CT), interpersonal psychotherapy (IPT), schema therapy (ST), cognitive-behavioural analysis system of psychotherapy (CBASP), radical openness dialectical behavioural therapy (RO-DBT), mindfulness-based cognitive therapy (MBCT), psychodynamic psychotherapy (PP), brief supportive psychotherapy (BSP) or supportive psychotherapy (SPT) and problem-solving therapy (PST).

	Control: another active treatment or a combined treatment or with a group with no psychological treatment or within a defined cohort; Follow-up time:-
Outcome	Primary: (Effect sizes of) depressive symptom(s) (severity), measured by (M-)HDRS(-24/-17), BDI(-II), HSCL-D, MADRS, CDRS, QIDS(-C16), IDS-SR, MINI, and BSI. Secondary: -
Results	We developed 5 recommendations which may help providers to select psychotherapeutic treatment options for this patient group. The European Psychiatric Association (EPA) considers both psychotherapy and pharmacotherapy to be effective in CD and recommends both approaches. The best effect is achieved by combined treatment with psychotherapy and pharmacotherapy, which should therefore be the treatment of choice. The EPA recommends psychotherapy with an interpersonal focus (e.g. the Cognitive Behavioural Analysis System of Psychotherapy [CBASP]) for the treatment of CD and a personalized approach based on the patient's preferences. Conclusion: Patients with chronic forms of depression should be offered tailored psychotherapeutic treatments that address their specific needs and deficits. Combination treatment with psychotherapy and pharmacotherapy is the first-line treatment recommended for CD. More research is needed to develop more effective treatments for CD, especially in the longer term, and to identify which patients benefit from which treatment algorithm. Recommendations: 6.2. Proposed recommendations of the European Guidance Project 6.2.1. Recommendation 1: choice of psychotherapy The EPA Guidance Group on Psychotherapy in CD considers CBASP and, to a lesser degree, IPT focusing on interpersonal problems to be effective in CD. Consequently, psychotherapeutic treatment specifically aimed at the common characteristics of CD should be first choice. CBASP is recommended as first-line treatment for CD (evidence level: 1++; recommendation grade: A) and IPT is recommended as second-line treatment (evidence level: 1; recommendation grade: B). Evidence for efficacy of CBT in CD is limited; the interpretation of previous studies is hampered by their methodological limitations. Because all CBT variants studied in CD included training with an interpersonal focus, differences between CBT and CBASP/IPT might be notably smaller than reported. Taken together, CBT is recommended as third-line treatment (evidence level: 2+, recommendation grade: C). Psychodynamic and psychoanalytic treatment are considered by experts to be effective interventions in CD; however, this view is based on RCTs in mixed populations that included CD and non-CD types of MDD and case series in CD. RCTs or cohort and casecontrol trials in CD only were lacking and a first RCT specifically focussing on CD has just been published. Thus, higher standard trials, which are currently underway (or published, but not included in our search because of the date of publication), are urgently needed. The EPA Guidance Group recommends psychodynamic and psychoanalytic treatment as a third-line treatment on the basis of studies mixing CD and episodic MDD as well as on clinical experiences of respected experts in the field (evidence level: 3–4; recommendation grade: D). PST, ST, RO-DBT and MCBT are also

	recommended as third-line treatments, because there is less empirical support for them and not enough trials have been conducted. Present studies have methodological limitations (evidence level: 2- to 1-; recommendation grade: C) and efficacy needs to be proven in larger trials. Moreover, the type of psychotherapy should be individually chosen in consideration of early versus late onset, type of depression, number of episodes, early trauma, symptom severity, patient preference and comorbid personality disorder (evidence level: 4; recommendation grade: Good Practice Point [GPP]). Therefore, the treatment of CD requires a differentiated diagnostic evaluation of chronicity. 6.2.2. Recommendation 2: psychotherapy or pharmacotherapy? The EPA Guidance Group on CD considers both psychotherapy and pharmacotherapy to be effective in CD (psychotherapy of short duration is less effective in pure dysthymia) and recommends both approaches (evidence level: 1+; recommendation grade: A). Combined treatment with psychotherapy and pharmacotherapy has been reported to be superior to psychotherapy or pharmacotherapy alone (evidence level: 1+; recommendation grade: A) and should therefore be the first choice. The only exception is pure dysthymia, where the current evidence does not support an advantage of combined treatment. Pharmacotherapy should be individually chosen in consideration of anxiety levels, sleep problems and obsessive-compulsive symptoms. If a patient prefers monotherapy, the EPA Guidance Group recommends pharmacotherapy or psychotherapy to the same degree (evidence level: 1+, recommendation grade: A). 6.2.3. Recommendation 3: personalized treatment The EPA Guidance Group recommends a personalized approach based on the patient's preferences and needs, e.g. pharmacotherapy or psychotherapy, group or individual psychotherapy, in- or outpatient treatment (evidence level: 4; recommendation grade: GPP). 6.2.4. Recommendation 4: psychotherapy "dosage" The EPA Guidance Group considers effect sizes of psychotherapy in CD to be associated with the psychotherapy "dosage", i.e. the number of sessions provided in a certain time frame (evidence level: 1+; recommendation grade: A). Psychotherapy should be offered in the acute phase and be of adequate length and frequency. Psychotherapy treatment gains for CD may take longer than for patients with recurrent MDD and may be more gradual than sudden. Sessions should be conducted at least once a week (evidence level: 4, recommendation grade: GPP). For relapse prevention, psychotherapeutic interventions should include follow- up sessions (evidence level: 4, recommendation grade: GPP). 6.2.5. Recommendation 5: limitations and future research The EPA Guidance Group concludes that there are limited data for many promising therapeutic interventions, e.g. ST, RO-DBT and psychodynamic or psychoanalytic treatment in CD. This lack of evidence does not mean that these interventions lack efficacy. Rather, there is a lack of trials, especially RCTs, on the long-term effect and outcome of psychotherapy and of trials investigating predictive factors for therapy response. There is an urgent need for further RCTs and personalized approaches with the main focus on which psychotherapy works for which type of depression. A major problem is the inhomogeneous definition of chronicity and differing outcome measures used in the studies included in this guidance paper; this problem hampers the use of metaanalytic methods to compare psychotherapeutic approaches. Therefore, future research should use a homogenous definition of CD. At the very least, the 2-year criteria of chronicity should be given. Moreover, future
--	---

	research should address the direct comparison between group and individual therapy as well as in and outpatient settings. The sustainability of effects, particularly compared to pharmacotherapy, has also not yet been studied. A possible publication bias should always be taken into account and is also a limitation of systematic reviews such as this guidance paper. Moreover, expectations of patients, therapists and raters may constitute a source of bias in psychotherapy research, as may patients' preference for psychological rather than pharmacological treatment.
Quality Assessment (AMSTAR)	+; -; ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable) 1. Was an 'a priori' design provided? + Comprehensive literature search according to the EPA methods 2. Was there duplicate study selection and data extraction? +/- Partly 3. Was a comprehensive literature search performed? + Medline and Cochrane library and different Guidelines. Searched reference lists of earlier SR. (no search in PsychInfo) 4. Were limitations in the literature search reported? *+ 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? + 6. Were the characteristics of the included studies provided? + 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? + By Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? 9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? +/- Narrative analysis 10. Was the likelihood of publication bias assessed? – No 11. Was the conflict of interest stated? + This position statement was written without financial support from pharmaceutical companies. The authors declare that they have no competing interest. GRADE: Is not possible, due to a narrative analysis and outcomes are discussed thru Delphi method with the output being recommendations. General conclusion: Good review of literature

Toelichting

Item:	Omschrijving
Referentie:	1e auteur (publicatiejaar)
Doel studie:	doel (aim; objectives) van de studie
Studieopzetten:	specificeer de onderzoeksopzet (randomised clinical trials, clinical trials etc.)
Blinding:	specificeer type blinding (dubbelblind; enkelblind etc.)
Analyse:	voor RCTs bijvoorbeeld: intention-to-treat analyse of per-protocol analyse
Studieduur:	verschil tussen start- en einddatum van de studie (follow-up periode inbegrepen)
Setting:	aantal centra, betrokken landen, 1e/2e/3e lijn, stad/platteland/stad-platteland
Locatie:	specificeer naam / plaats instelling
Aantal:	aantal patiënten berekend voor iedere groep en aantal patiënten daadwerkelijk in iedere groep
Leeftijd:	gemiddelde; standaarddeviatie of bereik (minimum – maximum)
Sekseratio:	percentage vrouw
Inclusie / exclusie:	specificeer de in- en exclusiecriteria
Baseline karakteristieken:	Bijvoorbeeld bijzonderheden. Specificeer met name of er verschillen zijn tussen de groepen
Interventie / controle:	specificeer de interventies (bijv. dosering, frequentie, duur, intensiteit, discipline hulpverlener)
Follow-up duur:	Specificeer de duur van de follow-up en het laatste meetmoment
Uitkomstmaat:	Specificeer de primaire en secundaire uitkomstmaten incl. instrumenten. Alleen uitkomstmaten die relevant zijn voor het maken van een aanbeveling over de interventie (bij voorkeur door werkgroep bepaald). Alleen resultaten between groups rapporteren, not within groups.
Resultaten:	Dichotome maten als RR, OR en ARR kunnen uitgerekend worden ('calculated') als er niet gepoold is en de benodigde gegevens aanwezig zijn (aantal pt met gewenste en ongewenste uitkomst, per groep). Conclusie van auteurs eventueel toevoegen.
Beoordeling kwaliteit:	zie AMSTAR beoordelingsformulier. Aanvullend: GRADE.

Bijlage 4 AMSTAR instrument

AMSTAR instrument

A measurement tool to assess systematic reviews

(Shea BJ, J Clin Epidemiol. 2009 Oct;62(10):1013-20)

1. Was an 'a priori' design provided? The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable
2. Was there duplicate study selection and data extraction? There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable
3. Was a comprehensive literature search performed? At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable
4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion? The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable
5. Was a list of studies (included and excluded) provided? A list of included and excluded studies should be provided.	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable
6. Were the characteristics of the included studies provided? In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable
9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable
10. Was the likelihood of publication bias assessed? An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable
11. Was the conflict of interest stated? Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.	☐ Yes ☐ No ☐ Can't answer ☐ Not applicable