

Effectiviteit van online cognitieve gedragstherapie voor depressie in de eerste lijn

Esther de Graaf^{1,2}, Sylvia Gerhards¹, Arnoud Arntz¹, Heleen Riper³, Job Metsemakers⁴, Sylvia Evers⁵, Hans Severens^{5,6}, Guy Widdershoven⁷ en Marcus Huibers¹*

SAMENVATTING

Gecomputeriseerde cognitieve gedragstherapie (CCGT) kan mogelijk een oplossing bieden voor de huidige onderbehandeling van depressie. Het doel van dit onderzoek is het vaststellen van de klinische effectiviteit van online, onbegeleide CCGT voor eerstelijnsbehandeling van depressie. Daartoe werden 303 depressieve patiënten willekeurig verdeeld over (a) Kleur Je Leven (KJL), (b) de gebruikelijke zorg door de huisarts ('Treatment as Usual' = TAU) of (c) een combinatie van KJL en TAU. KJL is een online, interactief, multimedia CCGT programma. Er werd geen begeleiding geboden. Er was een follow-up periode van 6 maanden. Er werden bij de *intention-to-treat*-analyses en de *per-protocol* analyses geen significante verschillen vastgesteld tussen de drie interventies. De online, onbegeleide CCGT liet geen betere resultaten zien dan de gebruikelijke zorg door de huisarts, en de combinatie van beide liet geen aanvullende effecten zien. De afname van depressieve symptomen bij matig tot ernstig depressieve patiënten was in alle drie de interventies matig. Online CCGT zonder begeleiding is niet geschikt voor alle depressieve patiënten.

1. Department of Clinical Psychological Science, Universiteit Maastricht;

2. Departement Medische Psychologie en Psychotherapie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam;

3. Trimbos Instituut, Utrecht;

4. Department of General Practice, Universiteit Maastricht;

5. Department of Health Organization, Policy and Economics, Universiteit Maastricht;

6. Department of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment, Academisch Ziekenhuis Maastricht;

7. Department of Health, Ethics and Society/Metamedica, Universiteit Maastricht.

* Correspondentie aan: Esther de Graaf, Erasmus MC, Departement Medische Psychologie en Psychotherapie, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, Tel. 010 - 70 43 988, E-mail: l.e.degraaf@erasmusmc.nl

Dit manuscript betreft de Nederlandse vertaling van: Graaf, L.E. de, Gerhards, S.A.H., Arntz, A., Riper, H., Metsemakers, J.F.M., Evers, S.M.A.A., Severens, J.L., Widdershoven, G. & Huibers, M.J.H. (2009). Clinical effectiveness of online computerized cognitive behavioural therapy without support for depression in primary care: a randomized trial. *British Journal of Psychiatry*, 195, 73-80.

INLEIDING

Hoewel cognitieve gedragstherapie (CGT) een effectieve behandeling is voor depressie (Butler, Chapman, Forman & Beck, 2006; Hollon, Stewart & Strunk, 2006), blijven veel depressieve patiënten in de eerstelijnszorg onbehandeld (Hirschfeld et al., 1997). Gecomputeriseerde CGT (CCGT) zou een effectieve, acceptabele en geschikte oplossing kunnen zijn (Kaltenthaler et al., 2006). CCGT-programma's kunnen sterk uiteenlopen voor wat betreft toegepaste technologieën en de hoeveelheid additionele begeleiding. Voor zover wij weten, is er tot nu toe slechts één onderzoek naar de doelmatigheid van CCGT bij depressie in de eerstelijnszorg verricht (Proudfoot et al., 2004). Dat toonde aan dat CCGT (uitgevoerd op de computer in de huisartsenpraktijk) effectiever is dan de gebruikelijke zorg door de huisarts. Desalniettemin dienen de doelmatigheid van CCGT via internet in de eerstelijnszorg alsook de effecten van CCGT in combinatie met de gebruikelijke zorg door de huisarts nog te worden geëvalueerd. Wij hebben deze zaken onderzocht tijdens een gerandomiseerd onderzoek naar de effecten van een online CCGT (d.w.z. Kleur Je Leven) zonder begeleiding voor depressie in de eerstelijnszorg. Uit ander onderzoek bleek deze interventie even effectief als groeps-CGT bij mensen ouder dan 50 jaar met subklinische depressie (Spek et al., 2007b). Wij veronderstellen dat CCGT beter zal zijn dan de gebruikelijke zorg door de huisarts, en dat de combinatie van CCGT en de gebruikelijke zorg door de huisarts effectiever zal zijn dan wanneer alleen CCGT wordt geboden.

METHODE

Patiënten en selectie

Deelnemers werden geselecteerd uit de algemene bevolking in het zuiden van Nederland door middel van een grootschalige screening via internet. Een willekeurige selectie mensen ontving schriftelijk een uitnodiging om online een screeningsvragenlijst in te vullen. Potentieel geschikte kandidaten werden uitgenodigd om naar het onderzoekscentrum te komen om hun uiteindelijke geschiktheid vast te stellen. Deelnemers waren geschikt indien zij aan de volgende criteria voldeden: leeftijd tussen 18 en 65 jaar; thuis toegang tot internet; ten minste milde tot matige depressieve klachten (BDI-II score ≥ 16); 3 maanden of langer last van depressieve klachten; geen psychologische behandeling voor hun depressie; minstens 3 maanden voorafgaande aan het onderzoek geen doorlopende behandeling met antidepressiva; goede beheersing van de Nederlandse taal; geen afhankelijkheid van alcohol en/of drugs; en geen ernstige psychiatrische comorbiditeit. Om de DSM-III-R as-I-diagnoses vast te stellen werd de gecomputeriseerde versie van de *Composite International Diagnostic Interview* gebruikt (Robins et al., 1988). Alle details van deze onderzoeksmethode staan elders beschreven (De Graaf et al., 2008).

Procedure

Nadat *informed consent* was verkregen, werden de deelnemers willekeurig verdeeld over: (1) online CCGT zonder begeleiding (d.w.z. Kleur Je Leven), (2) gebruikelijke zorg door de huisarts ('Treatment as Usual' = TAU), (3) en online, onbegeleide CCGT in combinatie met TAU. De baselinemeting vond voor de randomisatie plaats in het onderzoekscentrum op een computer. Alle volgende metingen vonden thuis via internet plaats. De deelnemers ontvingen voorafgaande aan elke meting een aankondiging hiervan per email. Deelnemers ontvingen een financiële compensatie voor het gebruik van internet (nl. €25).

Interventies

Het CCGT-programma met als titel 'Kleur Je Leven' (KJL) (Riper en Kramer, 2004) is een online, multimedia, interactief programma voor de behandeling van depressie. KJL is gebaseerd op de principes van de CGT en op de Nederlandse versie van de cursus 'omgaan met depressie' van Lewinsohn (Cuijpers, Bonarius & Van den Heuvel, 1995; Lewinsohn, Antonuccio, Steinmetz & Teri, 1984). KJL omvat acht sessies van 30 minuten met aan het eind een negende aanvullende sessie. De duur van een sessie kan echter per deelnemer verschillen. Aan het eind van iedere sessie worden huiswerkopdrachten verstrekt. Deelnemers werd geadviseerd één sessie per week af te ronden. Bij aanvang van de studie ontvingen de deelnemers een inlogcode van de onderzoekers waarmee ze thuis op KJL konden inloggen. Er werd geen begeleiding beschikbaar gesteld. KJL was in eerste instantie ontwikkeld voor mensen ouder dan 50 jaar (Spek et al., 2007b), maar werd voor het huidige onderzoek aangepast voor volwassen deelnemers (18 tot 65 jaar).

TAU werd uitgevoerd door de eigen huisarts van de patiënt die het advies kreeg de richtlijnen te volgen zoals omschreven door het Nederlands Huisartsen Genootschap (Van Marwijk et al., 2003). Dit kan bestaan uit vier tot vijf tweewekelijkse consulten en indien nodig uit een behandeling met antidepressiva.

Er werd bij iedere patiënt geëvalueerd of de ontvangen interventies volgens 'protocol' verliepen. Aan de KJL-richtlijnen werd voldaan als alle essentiële stappen van de interventie waren doorlopen, wat inhoudt dat er vijf of meer sessies waren afgerond. Aan de TAU-richtlijnen werd voldaan wanneer er ten minste vier consulten hadden plaatsgehad of antidepressiva waren voorgeschreven. De richtlijnen voor de combinatiebehandeling van KJL en TAU werden gedefinieerd als een combinatie van beide.

Uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomstmaat was de ernst van de depressie gemeten met de *Beck Depression Inventory*, tweede editie (BDI-II), waarbij hoge scores wijzen op een ernstige depressie (scorebereik 0-63) (Arnau, Meagher, Norris & Bramson, 2001; Beck, Steer, Ball & Ranieri, 1996; Van der Does, 2002).

Voor de secundaire uitkomsten werden de volgende meetinstrumenten gebruikt. Algemene psychopathologie (psychoneuroticisme) werd gemeten aan de hand van de *Symptom Checklist 90* (SCL-90). De scores lopen uiteen van 90 (geen psychopathologie) tot 450 (zeer ernstige psychopathologie) (Arrindell & Ettema, 1981; Derogatis, Rickels & Rock, 1976). De *Work and Social Adjustment Scale* (WSAS) werd gebruikt om een verminderd sociaal functioneren ten gevolge van depressie vast te stellen (Mundt, Marks, Shear & Greist, 2002). Een hoge score wijst op ernstige beperkingen in het functioneren (scorebereik 0-40). Om specifieke kenmerken voor de kwaliteit van leven te beoordelen, werd de 36-item *Short-Form Health Survey* (SF-36) gebruikt (Aaronson et al., 1998; McHorney, Ware & Raczek, 1993; Ware & Sherbourne, 1992). Wij hebben de twee meest relevante subschalen gebruikt: rolbeperkingen door emotionele problemen en geestelijke gezondheid. Hoge scores zijn indicatief voor een hoge kwaliteit van leven (scorebereik 0-100). De mate van disfunctionele attitudes werd gemeten door gebruikmaking van de *Dysfunctional Attitude Scale - Form A* (DAS-A) (Weissman & Beck, 1978). Wij gebruikten hiervoor de versie die bestaat uit 17 items (De Graaf, Roelofs & Huibers, 2009) met een scorebereik van 17 tot 119. Hoe hoger de score, hoe meer een individu disfunctionele attitudes rapporteert.

Aanvullende metingen werden gedaan via een door ons zelf ontwikkelde vragenlijst naar het gebruik van de gezondheidszorg, waarbij patiënten zelf verslag deden over hoe zij gebruikmaakten van zorg door de huisarts, antidepressiva en specialistische zorg.

Alle uitkomstmaten werden afgenomen op baseline en vervolgens na drie maanden. Daarnaast werden de BDI-II en de DAS-A-17 afgenomen na twee en zes maanden. De vragenlijst naar het gebruik van de gezondheidszorg werd maandelijks afgenomen.

Omvang steekproef

Powerberekeningen waren gebaseerd op elementaire rechtstreekse vergelijkingen tussen CCGT versus TAU en CCGT versus een combinatiebehandeling (*t*-test). Wij berekenden dat een steekproef met een omvang van 84 deelnemers per groep noodzakelijk was om een veranderscore van 5 ($SD = 5.25$) op de BDI-II te kunnen waarnemen (power 90%; alfa 0.05). Rekening houdend met potentiële onderzoeksuitval (20%), schatten wij dat er 100 deelnemers per groep nodig waren.

Data-analyse

De parameters voor scheefheid en gepiektheid lieten geen aanzienlijke deviaties van normaliteit zien. De analyses waren gebaseerd op het principe van *intention-to-treat* (d.w.z. diegenen die follow-up-informatie verschaften ongeacht therapietrouw werden meegenomen in de analyses). Alleen missende waarden tussen twee meetmomenten werden geïmputeerd ($N = 5$) door

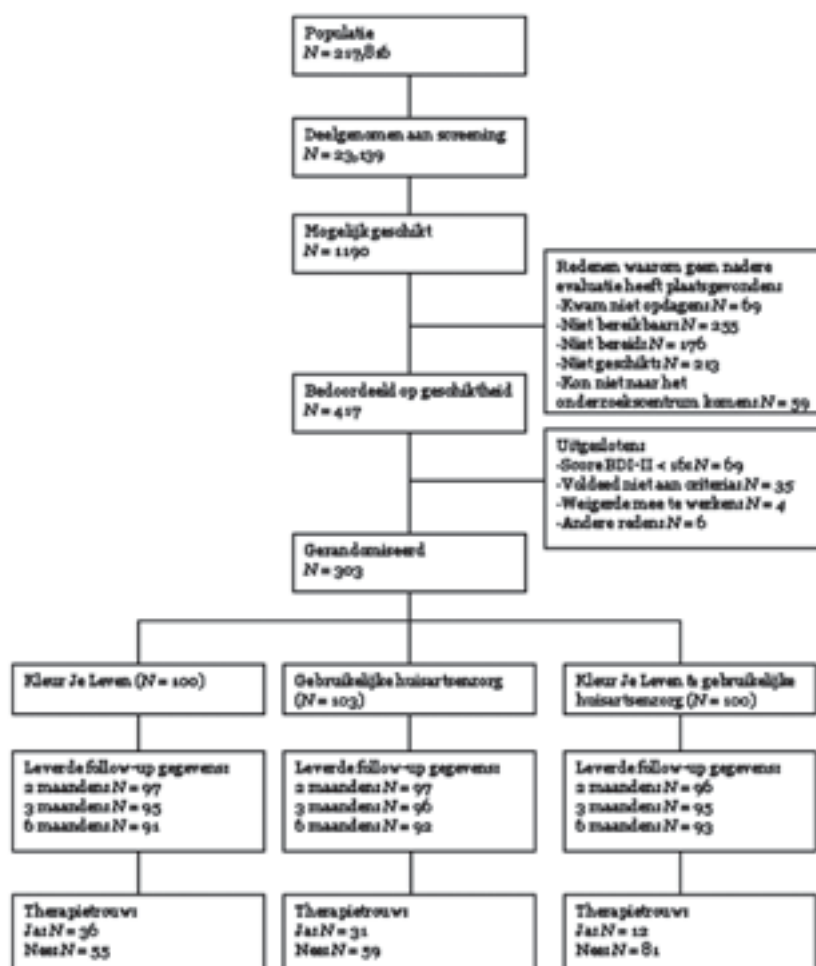
de gemiddelde waarden van het vorige en volgende moment te berekenen. Gegevens die ontbraken door onderzoeksuitval werden niet vervangen door geïmputeerde waarden. Wij hebben alle effecten op het niveau van $p < .05$ getest. Alle analyses werden uitgevoerd met SPSS (versie 15.0.1 voor Windows).

Om de hoofdaannames te testen, werden eerst variantie-analyses met herhaalde metingen (ANOVA's) verricht. Indien sprake was van significante tijd x groep-interacties, werden, voor ieder paar groepen apart, de verschillen tussen baseline en ieder volgend meetmoment post hoc verder onderzocht. Vervolgens berekenden wij de binnen-groep effectgrootten voor de BDI-II voor ieder meetmoment volgens Cohen's d statistiek (Cohen, 1988), gedefinieerd als $(Mt_o - Mt_k) / SD_{(Mt_o - Mt_k)}$. Tussen-groep effectgrootten werden bepaald door het verschil in effectgrootte tussen twee groepen te berekenen. Daarna bepaalden wij hoeveel patiënten klinische relevante veranderingen boekten op de BDI-II door gebruik te maken van de *Reliable Change Index* van Jacobson en Truax (1991). Deze aanpak bestaat uit twee componenten: (1) betrouwbare verbetering (BV), d.w.z. een afname van 9 punten, en (2) klinisch relevante verbetering (KRV), d.w.z. een score van minder dan 12. Er werd gebruikgemaakt van Chi-kwadraattesten om de verschillen in frequentie van BV, KRB en BV+KRV tussen de drie groepen te testen. Op basis van de aantallen BV+KRV werd het aantal patiënten dat moet worden behandeld om een gunstige uitkomst te verkrijgen berekend (*Number Needed to Treat = NNT*) (Cook en Sackett, 1995). Ten slotte voerden wij per-protocol analyses uit voor alleen diegenen die therapietrouw waren, door herhaalde-metingen ANOVA's voor de BDI-II scores te gebruiken.

RESULTATEN

Stroomschema en deelnemers

Figuur 1 toont het verloop van de deelnemers. Rekrutering vond plaats tussen december 2005 en juni 2007. De follow-up eindigde in december 2007. 303 depressieve deelnemers werden geïncludeerd in het onderzoek. Zes maanden na de follow-up waren er gegevens beschikbaar van 275 deelnemers (onderzoeksuitval 9.2%). De redenen waarom sommigen zich niet meer beschikbaar stelden voor follow-up, waren: het kostte te veel tijd ($N = 8$), persoonlijke omstandigheden of een ziekte anders dan een psychische ziekte ($N = 5$) en zonder opgaaf van reden ($N = 15$). Er leken geen baseline verschillen te zijn tussen deelnemers die alle metingen hadden afgerond en diegenen die zich tijdens de follow-up hadden teruggetrokken (laagste p -waarde = .10). Tabel 1 toont de baseline kenmerken voor alle deelnemers, verdeeld naar interventiegroep. De randomisatie was succesvol; de kenmerken waren min of meer evenredig verdeeld over alle drie de groepen, hoewel het geslacht niet evenredig over de groepen leek te zijn verdeeld.



Figuur 1. Stroomschema van de onderzoeksdeelnemers

Resultaten van de interventies

Tabel 2 toont de gemiddelden en standaarddeviaties van de klinische uitkomstmaten tijdens de follow-up. Er waren bij zowel de primaire uitkomstmaten als bij de meeste secundaire uitkomstmaten geen significante groep x tijd-interacties (alle $p > .29$). Er werd slechts een significant interactie-effect gezien bij de WSAS ($p = .03$). Post-hoc vergelijkingen toonden aan dat KJL+TAU leidde tot een significant grotere afname op de WSAS vergeleken met alleen KJL ($F_{1,188} = 5.63, p = .02$) en alleen TAU ($F_{1,188} = 4.35, p = .04$).

Aangezien geslacht de resultaten zou kunnen hebben beïnvloed, hebben wij daarvoor gecorrigeerd in aanvullende analyses door geslacht als tussen-groepfactor toe te voegen aan het model. Dit liet geen significant resultaat zien voor de BDI-II (groep x tijd: $F_{6,536} = 0.94, p = .47$), noch was er sprake van een

Tabel 1. Baseline kenmerken van de gehele steekproef

Variabele		KJL (N = 100)	TAU (N = 103)	KJL+TAU (N = 100)
Mannelijke geslacht, N (%)		48 (48.0)	46 (44.7)	37 (37.0)
Leeftijd (18 -65), M (SD)		44.3 (11.8)	45.1 (12.2)	45.2 (10.9)
Opleiding ^a :	Laag, N (%)	18 (18.6)	16 (16.2)	17 (17.5)
	Middelbaar, N (%)	55 (56.7)	55 (55.6)	52 (53.6)
	Hoog, N (%)	24 (24.7)	28 (28.3)	28 (28.9)
Partner, ja, N (%) ^b		72 (73.5)	73 (72.3)	71 (73.2)
Dienstverband, ja, N (%) ^c		67 (72.0)	64 (76.2)	69 (73.4)
Depressieve episode:	Nee, N (%)	22 (22.0)	18 (17.5)	21 (21.0)
	Eerste, N (%)	48 (48.0)	45 (43.7)	39 (39.0)
	Recideverend, N (%)	30 (30.0)	40 (38.8)	40 (40.0)

Noot. KJL = *Kleur Je Leven* (CCGT online zonder begeleiding); TAU = *Treatment As Usual*; gebruikelijke huisartsenzorg.

^a geen beschikbare gegevens: KJL (N = 3), TAU (N = 4), en KJL+TAU (N = 3); ^b geen beschikbare gegevens: KJL (N = 2), TAU (N = 2), en KJL+TAU (N = 3); ^c geen beschikbare gegevens: KJL (N = 7), TAU (N = 17), en KJL+TAU (N = 6).

significante interactie tussen groep en geslacht ($F_{2,270} = 0.47, p = .63$). Daarom hebben wij deze correctie weggelaten bij alle verdere analyses.

Effectgrootten

Voor wat betreft de effectgrootten lieten alle drie de groepen medium tot grote binnen-groep effectgrootten zien, terwijl de tussen-groep effectgrootten bijna nihil waren, zoals te zien is in tabel 3. Er werden ook kleine negatieve tussen-groep effectgrootten waargenomen, die duiden op een effect dat tegengesteld is aan de hypothese.

Betrouwbare en klinische veranderingen

Tabel 4 geeft in iedere groep het aandeel van de deelnemers aan die een betrouwbare verbetering, een klinisch relevante verbetering en beide lieten zien. Er werden geen significante verschillen gezien tussen de drie groepen (p 's > .12). In figuur 2 wordt het percentage patiënten met zowel een betrouwbare als een klinisch relevante verbetering grafisch weergegeven. Wij berekenden daarna de *Number Needed to Treat* (NNT) met TAU als referentiegroep. Na zes maanden was de NNT 72 en 25, voor KJL respectievelijk KJL+TAU.

Geboden behandeling

In tabel 5 wordt voor iedere groep de therapietrouw weergegeven en het gebruik van de gezondheidszorg gedurende zes maanden na baseline. Zoals verwacht, waren er enkele significante verschillen tussen de drie groepen ($p < .05$). In de

Tabel 2. Gemiddelde scores (SD) voor alle uitkomstmaten bij de intention-to-treat-steekproef: resultaten uit herhaalde metingen ANOVA's

Uitkomst	Moment	K/L	TAU	K/L & TAU	Tijd	Groep	Tijd x groep
BDI-II	baseline	28.2 (7.7)	27.9 (7.5)	27.4 (8.2)	$F_{3,271} = 71.13^{**}$	$F_{2,273} = 0.75$	$F_{6,542} = 1.22$
	2 maanden	20.6 (10.4)	22.1 (10.2)	21.7 (10.1)			
	3 maanden	20.4 (11.2)	21.4 (11.0)	19.1 (10.9)			
	6 maanden	17.8 (10.6)	18.9 (11.8)	17.5 (12.2)			
DAS-A-17	baseline	62.2 (16.8)	62.6 (17.6)	61.9 (17.4)	$F_{3,270} = 17.17^{**}$	$F_{2,272} = 0.30$	$F_{6,540} = 0.52$
	2 maanden	61.5 (16.7)	63.9 (16.3)	62.2 (18.7)			
	3 maanden	59.0 (17.5)	60.4 (17.0)	57.9 (20.0)			
SCL90	6 maanden	56.6 (15.2)	59.0 (18.3)	58.3 (19.6)			
	baseline	182.9 (43.4)	179.9 (41.9)	180.0 (40.0)	$F_{1,282} = 1.14$	$F_{2,282} = 0.32$	$F_{2,282} = 0.33$
	3 maanden	181.5 (53.8)	178.06 (46.6)	174.7 (50.7)			
SF-36 REP	baseline	29.7 (36.4)	34.0 (35.8)	33.7 (36.8)	$F_{1,278} = 6.41^*$	$F_{2,278} = 1.12$	$F_{2,278} = 0.71$
	3 maanden	35.1 (37.2)	40.1 (38.9)	45.3 (41.8)			
SF-36 GG	baseline	44.7 (13.7)	44.5 (13.9)	45.1 (14.3)	$F_{1,278} = 46.20^{**}$	$F_{2,278} = 0.19$	$F_{2,278} = 0.67$
	3 maanden	50.4 (16.5)	51.9 (15.7)	52.8 (17.5)			
WSAS	baseline	19.3 (7.2)	18.4 (6.7)	19.1 (7.7)	$F_{1,282} = 11.26^{**}$	$F_{2,282} = 1.11$	$F_{2,282} = 3.61^*$
	3 maanden	18.6 (8.7)	17.7 (7.8)	15.8 (7.5)			

Noot. K/L = *Kleur Je Leven* (CGT online zonder begeleiding); TAU = *gebruikelijke huisartsenzorg*; BDI-II = *Beck Depression Inventory II*; SCL-90 = *Symptom Checklist 90*; SF36 = *36-item short-form health survey* (GG = *subschaaal Geestelijke Gezondheid*; REP = *subschaaal Rolbeperkingen door Emotionele Problemen*); WSAS = *Work and Social Adjustment Scale*; DAS-A-17 = *17-item Dysfunctional Attitude Scale form A*. * $p < .05$; ** $p < .001$

Tabel 3. Binnen-groep en tussen-groep effectgrootten gebaseerd op de BDI-II in de intention-to-treat-steekproef

Moment	Binnen-groep effectgrootte			Tussen-groep effectgrootte		
	1. KJL	2. TAU	3. KJL+TAU	1 v 2	3 v 2	3 v 1
2 maanden	0.71	0.63	0.57	0.08	-0.06	-0.14
3 maanden	0.71	0.69	0.74	0.02	0.05	0.03
6 maanden	0.86	0.81	0.89	0.05	0.08	0.03

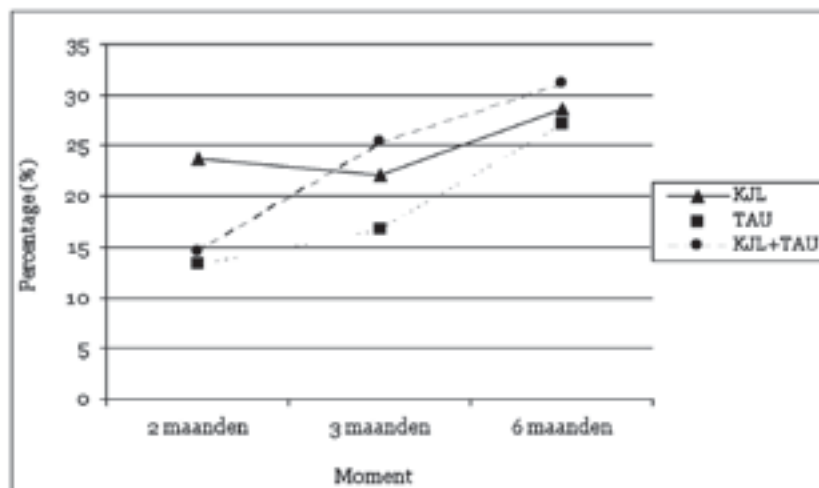
Noot. KJL = Kleur Je Leven (CCGT online zonder begeleiding); TAU = gebruikelijke huisartsenzorg; BDI-II = Beck Depression Inventory II; binnen-groep effectgrootte = $(M_{t_0} - M_{t_k}) / SD(M_{t_0} - M_{t_k})$.
tussen-groep effectgrootte = verschil in binnen-groep effectgrootten tussen twee groepen.

Tabel 4. Aandeel van patiënten in de intention-to-treat-steekproef die een betrouwbare en/of klinisch relevante verbetering laten zien gebaseerd op BDI-II

Uitkomst	Moment	KJL	TAU	KJL+TAU	χ^2 (df = 2)
BV	2 maanden	36 (37.1%)	30 (30.9%)	30 (31.3%)	1.06
	3 maanden	35 (36.8%)	33 (34.7%)	43 (45.3%)	2.48
	6 maanden	45 (49.5%)	44 (47.8%)	54 (58.1%)	2.25
KRV	2 maanden	24 (24.7%)	16 (16.5%)	16 (16.7%)	2.76
	3 maanden	22 (23.2%)	18 (18.8%)	28 (29.5%)	3.06
	6 maanden	26 (28.6%)	29 (31.5%)	33 (35.5%)	1.02
BV+KRV	2 maanden	23 (23.7%)	13 (13.4%)	14 (14.6%)	4.32
	3 maanden	21 (22.1%)	16 (16.7%)	24 (25.3%)	2.15
	6 maanden	26 (28.6%)	25 (27.2%)	29 (31.2%)	0.37

Noot. KJL = Kleur Je Leven (CCGT online zonder begeleiding); TAU = gebruikelijke huisartsenzorg; BDI-II = Beck Depression Inventory II; BV = betrouwbare verbetering (d.w.z. afname met 9 punten); KRV = klinisch relevante verbetering (d.w.z. een score onder 12).

groepen TAU en KJL+TAU bezochten meer patiënten hun huisarts voor depressieve klachten dan in de alleen KJL-groep. Voor wat betreft het gebruik van KJL hebben meer patiënten in de KJL+TAU-groep de laatste sessie voltooid dan in de KJL-groep. Verder kregen meer patiënten in de TAU-groep specialistische psychische hulp dan in de andere groepen, en zij kregen dit eerder. Tot slot heeft slechts een klein deel van de patiënten in iedere groep voldoende behandeling gekregen.



Figuur 2. Percentage patiënten in de *intention-to-treat*-steekproef met een betrouwbare en klinisch relevante verbetering (BV+KRV)

Noot. KJL = Kleur Je Leven (CCGT online zonder begeleiding); TAU = Treatment As Usual; gebruikelijke huisartsenzorg.

Per-protocol analyses

Wij hebben allereerst de resultaten van de BDI-II vergeleken voor alleen diegenen die therapietrouw waren. De groep x tijd-interactie was statistisch niet significant ($F_{6,148} = 0.85, p = .53$). Wij herhaalden deze analyses met een minder strikte definitie van therapietrouw voor de KJL+TAU-groep, d.w.z. therapietrouw werd gedefinieerd als ofwel voldoende behandeling met KJL ofwel voldoende TAU ($N = 59$). Wederom werd geen significant interactie-effect waargenomen ($F_{6,242} = 1.67, p = .13$).

Vervolgens vergeleken wij de BDI-II-scores tussen de deelnemers die therapietrouw waren en diegenen die dat niet waren binnen elke interventiegroep. Geen van deze binnen-groep testen lieten statistisch significante therapietrouw x tijd-effecten zien (KJL: $F_{3,87} = 0.59, p = .62$; TAU: $F_{3,86} = 2.03, p = .12$; KJL+TAU: $F_{3,89} = 0.76, p = .52$). Toen wij de minder strikte definitie voor therapietrouw toepasten in de KJL+TAU-groep, werd een klein, zij het klinisch verwaarloosbaar effect verkregen voor de therapietrouw x tijd-interactie ($F_{3,88} = 2.70, p = .05$). Post-hoc vergelijkingen per veranderscore toonden geen verschillen tussen diegenen die de behandeling naleefden en diegenen die dat niet deden ($ps > .30$).

Subgroepanalyses

Aangezien de initiële ernst van depressiviteit groot was (zoals geconcludeerd kan worden uit de baseline scores van de BDI-II in tabel 2), hebben wij aanvullende subgroepanalyses uitgevoerd. Eerst werden subgroepen samengesteld

Tabel 5. Therapietrouw en gebruik van psychische zorg gedurende de zes maanden follow-up onder de intention-to-treat-steekproef.

Variabele	KJL	TAU	KJL+TAU
<i>Gebruik huisartsenzorg a</i>			
– Depressiegerelateerd huisartsencontact, N (%)	25 (28.7%)	66 (73.3%)	67 (73.3%)**
<i>Details van diegenen die de huisarts bezochten:</i>			
– Aantal bezoeken, M (SD)	4.7 (4.5)	3.7 (3.4)	2.9 (3.3)
– Voorgescreven antidepressiva, M (SD)	8 (32.0%)	25 (37.9%)	17 (25.4%)
<i>Gebruik andere psychische zorg a</i>			
– Gebruik antidepressiva, N (%)	12 (13.8%)	24 (26.7%)	23 (25.0%)
– Specialistische psychische zorg, N (%)	17 (23.6%)	33 (36.7%)	22 (23.9%)*
<i>Details van diegenen die specialistische psychische zorg ontvingen:</i>			
– Maand waarin eerste contact plaats had, M (SD)	3.4 (1.7)	2.0 (1.1)	2.5 (1.5)*
– Aantal bezoeken, M (SD)	7.8 (6.2)	7.5 (6.3)	7.3 (5.2)
<i>Gebruikmaking van het KJL programma</i>			
– Eerste sessie afgerond, N (%)	72 (72.0%)	-	76 (76.0%)
– Laatste sessie afgerond, N (%)	14 (14.0%)	-	26 (26.0%)*
– Aantal sessies, M (SD)	3.4 (3.0)	-	4.0 (3.4)
<i>Naleving protocol</i>			
– Voldoende behandeling TAU, N (%)	-	31 (34.4%)	26 (28.3%)
– Voldoende behandeling KJL, N (%)	36 (36.0%)	-	47 (47.0%)
– Algehele naleving behandeling, N (%)	36 (36.0%)	31 (34.4%)	12 (12.9%)**

Noot. KJL = Kleur Je Leven (CCGT online zonder begeleiding); TAU = gebruikelijke huisartsenzorg.

Voldoende behandeling TAU = ten minste vier consulten of voorgeschreven antidepressiva;

voldoende behandeling KJL = ten minste vijf sessies. Wij hebben gebruikgemaakt van Chi-

kwadraattests voor categorische variabelen en t-tests/ANOVA's voor continue variabelen.

Niet beschikbare gegevens: KJL (N = 13), TAU (N = 13) en KJL+TAU (N = 8)

* $p < .05$; ** $p < .001$

in overeenstemming met de initiële mediane score op de BDI-II voor de gehele groep; lage scores = BDI < 27, en hoge scores = BDI-II > 27. Er werden in beide subgroepen geen statistisch significante groep x tijd-interactie-effecten gevonden (BDI < 27 subgroep: $F_{6,262} = 1.27, p = .27$; BDI > 27 subgroep: $F_{6,270} = 1.15, p = .34$). Vervolgens werden subgroepen samengesteld op basis van de aanwezigheid of afwezigheid van een depressieve episode ('Major Depressive Episode' =

MDE). In de subgroep zonder MDE was de groep x tijd-interactie statistisch niet significant ($F_{6,84} = 1.02, p = .42$), terwijl bij de MDE-groep wel een significante interactie werd vastgesteld ($F_{6,448} = 2.25, p = .04$). Post-hoc vergelijkingen lieten slechts een significant effect zien voor de verandering van baseline tot 3 maanden follow-up ten gunste van de KJL+TAU-groep vergeleken met de alleen TAU-groep ($F_{1,161} = 6.03, p = .02$).

DISCUSSIE

Voornaamste resultaten

In tegenstelling tot onze hypothesen suggereren de bevindingen dat er geen betekenisvolle verschillen zijn tussen KJL, TAU en een combinatie van KJL en TAU tijdens de zes maanden van follow-up wat betreft ernst van depressiviteit, kwaliteit van leven, disfunctionele attitudes en algemene psychopathologie. Hoewel wij bij alle interventies medium tot grote binnen-groep effectgrootten zagen wat betreft de ernst van de depressie, waren de tussen-groep effectgrootten behoorlijk klein of zelfs negatief. Daarbij komt dat de per-protocol analyses tussen en binnen de groepen ook geen verschillen lieten zien. Ten slotte stelden wij vast dat de mate van therapietrouw in alle interventies laag was. Opgemerkt dient te worden dat na drie maanden een significant effect te zien was op het gebied van sociaal functioneren ten gunste van de gecombineerde behandeling. Wij zijn terughoudend in het verklaren van dit effect, gezien het hoge aantal statistische testen dat wij hebben uitgevoerd.

Voorgaande onderzoeken

Om de effecten van CCGT in onze studie te vergelijken met eerdere studies, hebben wij de gebruikelijke Cohen's d (d.w.z. het delen van het verschil vóór- en na door de gepoolde standaarddeviatie) berekend voor de 2 maanden follow-up. Onze binnen-groep effectgrootte voor KJL ($d = 0.84$) was kleiner dan in de eerdere studie over KJL ($d = 1.00$) (Spek et al., 2007b) en kleiner dan in het eerdere eerstelijnszorgonderzoek ($d = 1.27$) (Proudfoot et al., 2004). De tussen-groep effectgrootte van KJL ten opzichte van TAU ($d = 0.20$) was kleiner dan voor KJL in een voorgaande studie ($d = 0.55$) (Spek et al., 2007b), CCGT in de eerstelijnszorg ($d = 0.65$) (Proudfoot et al., 2004), online CCGT met begeleiding ($d = 1.05$) (Andersson et al., 2005), en voor CCGT met verkorte vis-à-vis therapie ($d = 1.14$) (Wright et al., 2005). Vergelijkbare effectgrootten werden gevonden voor bibliotherapie met minimaal contact in de eerstelijnszorg ($d = 0.18$) (Willemse, Smit, Cuijpers & Tiemens, 2004) en online CCGT zonder begeleiding ($d = 0.22$) (Spek et al., 2007a). Hier dient te worden opgemerkt dat de meeste van deze onderzoeken gebruikmaakten van andere vergelijkingsgroepen dan in onze studie, waardoor het moeilijk is om de effecten rechtstreeks te vergelijken.

Er zijn verscheidene redenen die de minimale effecten in ons onderzoek wellicht kunnen verklaren. Ten eerste zou men kunnen stellen dat KJL zelf

minder effectief was dan andere CCGT-programma's. Resultaten uit het eerdere onderzoek waarin KJL werd toegepast, leken veelbelovend voor subklinische depressie bij mensen ouder dan 50 jaar (Spek et al., 2008; Spek et al., 2007b). In die studie werd de baselinemeting van de primaire uitkomstmaat echter uitgevoerd na de randomisatie, wat de resultaten kan hebben vertekend.

Ten tweede kan misschien de manier waarop CCGT werd aangeboden het verschil in resultaat verklaren. Er kunnen diverse technieken worden toegepast bij CCGT, variërend van een telefoonsysteem tot CD-ROMs, hightech computers, palmtops en internet (Christensen, Griffiths & Jorm, 2004; Newman, Consoli & Barr Taylor, 1999; Osgood-Hynes et al., 1998; Proudfoot et al., 2003). De meest recente interventies worden uitgevoerd met zeer geavanceerde computersystemen, die betrokkenheid en motivatie wellicht stimuleren en verbeteren (Cavanagh & Shapiro, 2004). Hoewel KJL volledig gebruikmaakt van deze hedendaagse technologieën, is dit wellicht toch niet voldoende geweest om therapietrouw te stimuleren. Wij denken dat het gebrek aan klinische begeleiding wel een verklaring kan zijn voor de slechte therapietrouw en respons op de online, ongebeide CCGT die wij hebben waargenomen. Vergelijkbare online interventies zonder begeleiding lieten ook een beperkte respons zien (Clarke et al., 2002; Patten, 2003; Spek et al., 2007a), terwijl interventies waarbij enige vorm van begeleiding werd geboden, voor meer therapietrouw en grotere effecten van de online CCGT zorgen bij diverse psychische stoornissen (Andersson et al., 2005; Carlbring et al., 2007; Christensen et al., 2004; Clarke et al., 2005; Kenwright, Marks, Graham, Franses & Mataix-Cols, 2005). Slechte therapietrouw tijdens ons onderzoek kan zodoende potentiële effecten van de interventies hebben gemaskeerd, maar onze aanvullende per-protocol analyses lieten ook geen verschillen tussen de behandelingsgroepen zien. Wel zagen wij een kleine trend ten gunste van de combinatiegroep voor wat betreft betrouwbare en klinisch relevante verbetering, alsook voor deelnemers met een depressieve episode. Onze combinatiegroep kan echter niet beschouwd worden als online zelfhulp met begeleiding, aangezien de huisarts niet direct betrokken was bij de CCGT-interventie.

Ten derde kunnen de kleine effecten in alle drie de interventies verklaard worden door de proefpersonen in ons onderzoek, die ernstiger depressief waren dan in voorgaande studies (Andersson et al., 2005; Proudfoot et al., 2004). Het gemiddelde beginniveau op de BDI-II was zelfs hoger dan gebruikelijk wordt waargenomen bij depressieve patiënten in de eerstelijnszorg (Vuorilehto, Melartin, Ryttsälä & Isometsä, 2007). Een chronische karakter van de depressieve klachten kan ook de resultaten negatief hebben beïnvloed (Hamilton & Dobson, 2002). Helaas hebben wij geen detailinformatie over de precieze duur van de huidige depressieve episode. Door onze selectiemethode bestond onze steekproef bovendien niet uit mensen die, ondanks de ernst van de klachten, actief hulp zochten. Dit heeft wellicht geleid tot minder gemotiveerde deelnemers.

Ten slotte moeten wij opmerken dat geen van onze interventies het erg goed deed. Klinische verbetering in alle groepen was ongeveer 30%. Gegeven het feit dat het placebo-effect voor depressie normaliter vrij hoog is (nl. 30-40%) (Bialik, Ravindran, Bakish & Lapierre, 1995; Walsh, Seidman, Sysko & Gould, 2002), hebben wij misschien het natuurlijke verloop van depressie in deze studie waargenomen, hoewel de verbetering ietwat hoger was dan men bij patiënten zonder behandeling ziet (Posternak & Miller, 2001).

Implicaties

Onze bevindingen hebben wellicht een aantal implicaties voor de behandeling van depressie in de eerste lijn. Ten eerste is behandeling misschien alleen geïndiceerd voor diegenen die 'vastzitten' in hun depressie, aangezien depressieve symptomen lijken te verbeteren zonder naleving van de behandeling, zoals naar voren kwam uit dit onderzoek. Ten tweede kan voor ernstig depressieve patiënten online cCGT met enige begeleiding wellicht zinvoller zijn. Ten derde zou deze groep ernstig depressieve patiënten wellicht wel kunnen profiteren van psychische zorg in de tweede lijn, waarbij zij psychotherapie of antidepressiva kunnen krijgen waarvoor grotere effectgrootten zijn waargenomen dan onze effectgrootte (DeRubeis et al., 2005; Dimidjian et al., 2006). Ten vierde is bij online zelfhulp zonder begeleiding een zorgvuldige implementatie geboden. Getrapte zorg (*Stepped Care*) en gedeelde zorg (*Collaborative Care*) zijn wellicht haalbare opties (Katon et al., 1995; Scogin, Hanson & Welsh, 2003). Ten vijfde, als er grote verschillen bestaan in de kosten tussen de verschillende interventies, dan kan dat een reden zijn om een bepaalde eerstelijnsinterventie te verkiezen boven de ander. Tot dusver heeft slechts één onderzoek een economische evaluatie van cCGT uitgevoerd (McCrone et al., 2004). Aangetoond werd dat cCGT met begeleiding zowel effectiever als kostbaarder was dan de gebruikelijke huisartsenzorg. Als men bereid is om meer te betalen voor een additioneel effect, dan kan cCGT zeer kosteneffectief zijn (McCrone et al., 2004). Elders zullen wij verslag uitbrengen over de economische evaluatie van KJL zonder begeleiding in de eerstelijnszorg. Ten slotte kunnen kwalitatieve procesbeoordelingen en informatie over de ervaringen van patiënten (bijv. tevredenheid over de behandeling) ook bijdragen aan het besluit welke behandeling aan welke patiënt moet worden aangeboden. De acceptatie van cCGT door patiënten zowel voor als na behandeling (bijv. verwachtingen, geloofwaardigheid en tevredenheid) zijn zelden onderzocht (Kaltenthaler et al., 2008). Alles samenvattend moet er meer werk worden verricht om de therapietrouw bij cCGT te optimaliseren, om vast te stellen wat de beste manier is om online en zonder begeleiding cCGT in praktijk te brengen, en om vast te stellen voor wie cCGT het meest geschikt is.

Methodologisch overwegingen

Wij vinden dat onze resultaten niet verklaard kunnen worden door duidelijke methodologische tekortkomingen. De grootte van onze steekproef ($N = 303$) gaf ons voldoende mogelijkheden om significante verschillen tussen de interventies waar te nemen. Verder hadden wij een relatief laag percentage onderzoeksuitval, waardoor wij ervan overtuigd zijn dat er geen vertekeningen zijn ontstaan door een gebrek aan gegevens. Bovendien waren wij in staat om patiënten te selecteren uit de algemene bevolking. In tegenstelling tot proefpersonen geselecteerd uit huisartspraktijken of klinieken, traden geen vertekeningen op door het hulpzoekend gedrag van patiënten en de herkenning van de ziekte door artsen, hetgeen vaak een probleem vormt bij depressie (Paykel, Tylee, Wright & Priest, 1997).

Een aantal beperkingen van dit onderzoek moeten ook worden opgemerkt. Al onze uitkomsten werden online gemeten, en men kan zich afvragen of er verschil bestaat tussen vragenlijsten die via de computer worden ingevuld versus de traditionele versies die met pen en papier moeten worden ingevuld. Er zijn echter voldoende aanwijzingen dat gecomputeriseerde en traditionele vragenlijsten een gelijkwaardige validiteit vertonen. (Butcher, Perry & Hahn, 2004; Butcher, Perry & Atlis, 2000; Schulenberg & Yutrzenka, 2001). Verder hebben wij vertrouwd op zelf-rapportage vragenlijsten bij de follow-up en hebben daardoor geen feitelijke diagnoses van depressieve episodes bij de follow-up. Ten slotte dient opgemerkt te worden dat het aantal patiënten dat geïncludeerd was in de studie, slechts een fractie is van de populatie waarin we gerekruteerd hebben (nl. 0.14%), ondanks de hoge prevalentie van depressie in de samenleving (Bijl, Ravelli & van Zessen, 1998; Kessler et al., 2003). Deelnemers moesten naar een onderzoeksbureau komen voor een intake, hetgeen gereputeerd kan hebben in een verminderd aantal aanmeldingen. Echter, dit kan ook hebben bijgedragen aan de lage onderzoeksuitval. In het algemeen kan gesteld worden dat de kleine effecten in de onderhavige studie ontmoedigend kan zijn voor het vertrouwen van veel onderzoekers dat online cCGT toegepast kan worden voor grote aantallen in de algemene bevolking (Andersson & Cuijpers, 2008).

De algemene conclusie is dat wij in deze studie de eerder gerapporteerde doelmatigheid van online cCGT, Kleur Je Leven (KJL) zonder begeleiding, niet konden bevestigen. Bovendien had het toevoegen van KJL aan de gebruikelijke zorg door de huisarts geen aanvullende positieve effecten. Deze bevindingen kunnen niet slechts verklaard worden door het gebrek aan therapietrouw, aangezien de per-protocol analyses ook geen verschillen lieten zien tussen de interventies. Het is heel goed mogelijk dat wij een natuurlijk, maar niet geheel compleet herstel hebben waargenomen van een groep matig tot ernstig depressieve patiënten. Zij lieten een afname van symptomen zien ongeacht de interventie die zij kregen. cCGT, online aangeboden zonder begeleiding, is niet heilzaam voor alle depressieve patiënten (noch zijn andere vormen van

behandeling dat). CCGT met begeleiding door een therapeut of behandeling in de tweedelijns geestelijke gezondheidszorg had wellicht tot betere resultaten geleid bij deze groep depressieve patiënten.

Dankwoord

Annie Hendriks, Greet Kellens en Rosanne Janssen leverden een bijdrage aan de dataverzameling. Univertaal heeft een bijdrage geleverd aan de Nederlandse vertaling. Het onderzoek werd gefinancierd door ZonMw (projectnummer 945-04-417), onderzoeksinstituut EPP en onderzoeksinstituut CAPHRI. De gemeenten Eijsden, Meerssen, Sittard-Geleen, Valkenburg and Maastricht hebben de studie gesponsord.

SUMMARY

Effectiveness of online cognitive behaviour therapy for depression in primary care

Computerized cognitive behavioural therapy (CCBT) might offer a solution to the current undertreatment of depression. The aim was to determine the clinical effectiveness of online, unsupported CCBT for depression in primary care. Therefore, 303 depressed patients were randomly allocated to (a) Colour Your Life (CYL), (b) treatment as usual (TAU) by a GP, or (c) CYL and TAU combined. CYL is an online, multimedia, interactive CCBT program. No assistance was offered. We had a 6-month follow-up period. Results showed no significant differences in outcome between the three interventions in the intention-to-treat and per-protocol analyses. It is concluded that online, unsupported CCBT did not outperform usual care, and the combination of both did not have additional effects. Decrease in depressive symptoms in moderately to severely depressed patients was moderate in all three interventions. Online CCBT without support is not beneficial for all depressed patients.

Key words: Computerized cognitive behavioural therapy; depression; effectiveness; primary care

LITERATUUR

- Aaronson, N.K., Muller, M., Cohen, P.D., Essink-Bot, M.L., Fekkes, M., Sanderman, R., et al. (1998). Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51, 1055-1068.
- Andersson, G., Bergström, J., Holländare, F., Carlbring, P., Kaldö, V., & Ekselius, L. (2005). Internet-based self-help for depression: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 187, 456-461.
- Andersson, G., & Cuijpers, P. (2008). Pros and cons of online cognitive-behavioural therapy. *British Journal of Psychiatry*, 193, 270-271.

- Arnao, R.C., Meagher, M.W., Norris, M.P., & Bramson, R. (2001). Psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II with primary care medical patients. *Health Psychology, 20*, 112-119.
- Arrindell, W.A., & Ettema, H. (1981). Dimensionele structuur, betrouwbaarheid en validiteit van de Nederlandse bewerking van de Symptom Checklist (SCL-90); gegevens gebaseerd op een fobische en een 'normale' populatie. *Nederlands Tijdschrift voor de Psychologie, 36*, 77-108.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Ball, R., & Ranieri, W.F. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories-IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment, 67*, 588-597.
- Bialik, R.J., Ravindran, A.V., Bakish, D., & Lapierre, Y.D. (1995). A comparison of placebo responders and nonresponders in subgroups of depressive disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience, 20*, 265-270.
- Bijl, R.V., Ravelli, A., & Zessen, G. van (1998). Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 33*, 587-595.
- Butcher, J.N., Perry, J., & Hahn, J. (2004). Computers in clinical assessment: historical developments, present status, and future challenges. *Journal of Clinical Psychology, 60*, 331-345.
- Butcher, J.N., Perry, J.N., & Atlis, M.M. (2000). Validity and utility of computer-based test interpretation. *Psychological Assessment, 12*, 6-18.
- Butler, A.C., Chapman, J.E., Forman, E.M., & Beck, A.T. (2006). The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clinical Psychology Review, 26*, 17-31.
- Carlbring, P., Gunnarsdóttir, M., Hedensjö, L., Andersson, G., Ekselius, L., & Furmark, T. (2007). Treatment of social phobia: randomised trial of Internet-delivered cognitive-behavioural therapy with telephone support. *British Journal of Psychiatry, 190*, 123-128.
- Cavanagh, K., & Shapiro, D.A. (2004). Computer treatment for common mental health problems. *Journal of Clinical Psychology, 60*, 239-251.
- Christensen, H., Griffiths, K.M., & Jorm, A.F. (2004). Delivering interventions for depression by using the Internet: randomised controlled trial. *British Medical Journal, 328*, 7434.
- Clarke, G., Eubanks, D., O'Connor, E., DeBar, L.L., Kelleher, C., Lynch, F., et al. (2002). Overcoming depression on the Internet (ODIN): a randomised controlled trial of an Internet depression skills intervention program. *Journal of Medical Internet Research, 4*, e14.
- Clarke, G., Eubanks, D., Reid, E., Kelleher, C., O'Connor, E., DeBar, L.L., et al. (2005). Overcoming depression on the Internet (ODIN) (2): a randomized trial of a self-help depression skills program with reminders. *Journal of Medical Internet Research, 7*, e16.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Cook, R.J., & Sackett, D.L. (1995). The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *British Medical Journal, 310*, 452-454.
- Cuijpers, P., Bonarius, M., & Heuvel, A. van den (1995). *De omgaan met depressie cursus: een handreiking voor begeleiders en organisatoren [The coping with depression course: a manual]*. Utrecht: NcGv.
- Graaf, L.E. de, Gerhards, S.A.H., Evers, S.M.A.A., Arntz, A., Riper, H., Severens, J.L., et al. (2008). Clinical and cost-effectiveness of computerised cognitive behavioural therapy for depression in primary care: design of a randomised trial. *BMC Public Health, 8*, 224.
- Graaf, L.E. de, Roelofs, J., & Huibers, M.J.H. (2009). Measuring dysfunctional attitudes in the general population: the Dysfunctional Attitude Scale (form A) revised. *Cognitive Therapy and Research, 33*, 345-355.
- Derogatis, L.R., Rickels, K., & Rock, A.F. (1976). The SCL-90 and the MMPI: A step in the validation of a new self-report scale. *British Journal of Psychiatry, 128*, 280-289.

- DeRubeis, R.J., Hollon, S.D., Amsterdam, J.D., Shelton, R.C., Young, P.R., Salomon, R.M., et al. (2005). Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 409-416.
- Dimidjian, S., Hollon, S.D., Dobson, K.S., Schmaling, K.B., Kohlenberg, R.J., Addis, M.E., et al. (2006). Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *74*, 657-670.
- Hamilton, K.E., & Dobson, K.S. (2002). Cognitive therapy of depression: pretreatment patient predictors of outcome. *Clinical Psychology Review*, *22*, 875-893.
- Hirschfeld, R.M., Keller, M.B., Panico, S., Arons, B.S., Barlow, D., Davidoff, F., et al. (1997). The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. *JAMA*, *277*, 333-340.
- Hollon, S.D., Stewart, M.O., & Strunk, D. (2006). Enduring effects for cognitive behavior therapy in the treatment of depression and anxiety. *Annual Review of Psychology*, *57*, 285-315.
- Jacobson, N.S., & Truax, P. (1991). Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *59*, 12-19.
- Kaltenthaler, E., Brazier, J., De Nigris, E., Tumur, I., Ferriter, M., Beverly, C., et al. (2006). Computerised cognitive behaviour therapy for depression and anxiety update: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, *10*, 1-186.
- Kaltenthaler, E., Sutcliffe, P., Parry, G., Beverly, C., Rees, A., & Ferriter, M. (2008). The acceptability to patients of computerized cognitive behaviour therapy for depression: a systematic review. *Psychological Medicine*, *38*, 1521-1530.
- Katon, W., Von Korff, M., Lin, E., Walker, E., Simon, G.E., Bush, T., et al. (1995). Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA*, *273*, 1026-1031.
- Kenwright, M., Marks, I., Graham, C., Franses, A., & Mataix-Cols, D. (2005). Brief scheduled phone support from a clinician to enhance computer-aided self-help for obsessive-compulsive disorder: randomized controlled trial. *Journal of Clinical Psychology*, *61*, 1499-1508.
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K.R., et al. (2003). The epidemiology of major depressive disorder. Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, *289*, 3095-3105.
- Lewinsohn, P.M., Antonuccio, D.O., Steinmetz, J.L., & Teri, L. (1984). *The coping with depression course: a psychoeducational intervention for unipolar depression*. Eugene: Castalia Publishing.
- McCrone, P., Knapp, M., Proudfoot, J., Ryden, C., Cavanagh, K., Shapiro, D.A., et al. (2004). Cost-effectiveness of computerised cognitive-behavioural therapy for anxiety and depression in primary care: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, *185*, 55-62.
- McHorney, C.A., Ware, J.E., & Raczek, A.E. (1993). The MOS 36-item short form health survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical Care*, *31*, 247-263.
- Mundt, J.C., Marks, I.M., Shear, M.K., & Greist, J.H. (2002). The Work and Social Adjustment Scale: a simple measure of impairment in functioning. *British Journal of Psychiatry*, *180*, 461-464.
- Newman, M.G., Consoli, A.J., & Barr Taylor, C. (1999). A palmtop computer program for the treatment of generalized anxiety disorders. *Behavior Modification*, *23*, 597-619.
- Osgood-Hynes, D.J., Greist, J.H., Marks, I.M., Baer, L., Heneman, S.W., Wenzel, K.W., et al. (1998). Self-administered psychotherapy for depression using a telephone-accessed computer system plus booklets: an open U.S.-U.K. study. *Journal of Clinical Psychiatry*, *59*, 358-365.
- Patten, S.B. (2003). Prevention of depressive symptoms through the use of distance technologies. *Psychiatric Services*, *54*, 396-398.

- Paykel, E.S., Tylee, A., Wright, A., & Priest, R.G. (1997). The Defeat Depression Campaign: psychiatry in the public arena. *American Journal of Psychiatry*, 154(6, suppl), 59-65.
- Posternak, M.A., & Miller, I. (2001). Untreated short-term course of major depression: a meta-analysis of outcomes from studies using wait-list control groups. *Journal of Affective Disorders*, 66, 139-146.
- Proudfoot, J., Goldberg, A., Mann, A., Everitt, B., Marks, I., & Gray, J.A. (2003). Computerized, interactive, multimedia cognitive behavioral program for anxiety and depression in general practice. *Psychological Medicine*, 33, 217-227.
- Proudfoot, J., Ryden, C., Everitt, B., Shapiro, D.A., Goldberg, A., Mann, A., et al. (2004). Clinical efficacy of computerised cognitive-behavioural therapy for anxiety and depression in primary care: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 185, 46-54.
- Riper, H., & Kramer, J.J.A.M. (2004). *Online zelfhulp cursus www.kleurjeleven.nl [Online selfhelp course www.kleurjeleven.nl]*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Robins, L.N., Wing, J., Ulrich Wittchen, H., Helzer, J.E., Babor, T.F., Burke, J., et al. (1988). The Composite International Diagnostic Interview. *Archives of General Psychiatry*, 45), 1069-1077.
- Schulenberg, S.E., & Yutzenka, B.A. (2001). Equivalence of computerized and conventional versions of the Beck Depression Inventory-II (BDI-II). *Current Psychology*, 20, 216-230.
- Scogin, F.R., Hanson, A., & Welsh, D. (2003). Self-administered treatment in stepped-care models of depression treatment. *Journal of Clinical Psychology*, 59, 341-349.
- Spek, V., Cuijpers, P., Nyklíček, I., Riper, H., Keyzer, J., & Pop, V. (2007a). Internet-based cognitive behaviour therapy for symptoms of depression and anxiety: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 37, 319-328.
- Spek, V., Cuijpers, P., Nyklíček, I., Smits, N., Riper, H., Keyzer, J., et al. (2008). One-year follow-up results of a randomized controlled clinical trial on Internet-based cognitive behavioural therapy for subthreshold depression in people over 50-years. *Psychological Medicine*, 38, 635-639.
- Spek, V., Nyklíček, I., Smits, N., Cuijpers, P., Riper, H., Keyzer, J., et al. (2007b). Internet-based cognitive behavioural therapy for subthreshold depression in people over 50 years old: a randomized controlled clinical trial. *Psychological Medicine*, 37, 1797-1806.
- Van der Does, A.J.W. (2002). *De Nederlandse versie van de Beck Depression Inventory - second edition (BDI-II-NL): handleiding*. Enschede: The Psychological Corporation.
- Van Marwijk, H.W.J., Grundmeijer, H.G.L.M., Bijl, D., Gelderen, M.G. van, Haan, M. de, Weel-Baumgarten, E.M. van, et al. (2003). NHG-standaard depressieve stoornis. *Huisarts en Wetenschap*, 46(11), 614-623.
- Vuorilehto, M., Melartin, T.K., Rytsälä, H.J., & Isometsä, E. (2007). Do characteristics of patients with major depressive disorder differ between primary and psychiatric care? *Psychological Medicine*, 37, 893-904.
- Walsh, B.T., Seidman, S.N., Sysko, R. en Gould, M. (2002). Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA*, 287, 1840-1847.
- Ware, J.E., & Sherbourne, C.D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*, 30, 473-483.
- Weissman, A.N., & Beck, A.T. (1978). *Development and validation of the Dysfunctional Attitude Scale; paper presented at the annual meeting of the Association for the Advancement of Behavior Therapy*. Chicago.
- Willemse, G.R.W.M., Smit, F., Cuijpers, P., & Tiemens, B.G. (2004). Minimal-contact psychotherapy for sub-threshold depression in primary care. *British Journal of Psychiatry*, 185, 416-421.
- Wright, J.H., Wright, A.S., Albano, A.M., Basco, M.R., Goldsmith, L.J., Raffield, T., et al. (2005). Computer-assisted cognitive therapy for depression: maintaining efficacy while reducing therapist time. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1158-1164.