

Misvisende om behandlingseffekt for depresjon?

Folkeopplysningens episode om psykisk helse hos barn og ungdom fikk kritikk, også i Psykologtidsskriftet. Som et av intervjuobjektene i episoden, ønsker jeg å redegjøre for kunnskapsgrunnlaget bak mitt svar.

TEKST

Joar Øveraas Halvorsen

PUBLISERT 26. juni 2023

EMNER

Depresjon

Folkeopplysningen



Joar Øveraas Halvorsen. Foto.

NTB

Velkontrollerte og godt utførte kliniske behandlingsstudier er den beste metoden vi har for å etablere effektiv behandling, både medikamentell og psykologisk, for psykisk sykdom. Psykoterapiforskning gir estimat på den faktiske eller sanne behandlingseffekten. Kvaliteten på disse estimatene, og dermed i hvilken grad vi kan stole på dem, kan påvirkes av en rekke potensielle bias. Jo mindre risiko for bias, jo mer kan vi stole på effektestimaterne.

Jeg mener det finnes rimelig grunnlag for å påstå at effektestimater for psykoterapi for depresjon hos barn og unge, kontrollert for potensielle feilkilder og sammenlignet med adekvate kontrollbetingelser, ligger rundt $SMD = 0.30$.

Innlegget her gir ikke plass til en uttømmende redegjørelse over alle mulige bias som kan påvirke estimatene av behandlingseffekt i psykoterapistudier. Eksempler på slike bias er publikasjonsskjevhet (Driessen et al., 2015), intellektuelle og økonomiske interessekonflikter (Cristea & Ioannidis, 2018; Lieb et al., 2016; Reid et al., 2021), det lave antallet psykoterapistudier som registreres tilfredsstillende i databaser for kliniske studier (Bradley et al., 2017; Cybulski et al., 2016), og at psykoterapistudier har gjennomgående veldig lav statistisk styrke (de Vries et al., 2022).

Men før jeg presenterer kunnskapen som lå til grunn for svaret mitt i Folkeopplysningen, ønsker jeg å adressere to forhold som er særlig relevante for diskusjonen i etterkant av Folkeopplysningen.

LES OGSÅ

Folkeopplysningens konklusjon er misvisende

Folkeopplysningens siste episode presenterte en rekke problematiske påstander om effekten av psykoterapi.

Risiko for systematiske skjevheter. Internasjonale retningslinjer er tydelige på at risiko for systematiske skjevheter eller studiekvalitet må tillegges vekt når man skal vurdere og oppsummere resultatene fra kliniske studier i systematiske litteraturgjennomganger og meta-analyser (f.eks. Guyatt, Oxman, Kunz et al., 2008; Higgins et al., 2019; Institute of Medicine, 2011; Page et al., 2022; Page et al., 2021; Shea et al., 2017). Meta-analyser finner ofte at stor risiko for systematiske skjevheter er forbundet med høyere effektstørrelser (f.eks. Cristea et al., 2017; Cuijpers et al., 2016; Gerber et al., 2011; Jauhar et al., 2014; Lynch et al., 2010; Moher et al., 1998; Schulz et al., 1995; Svartberg & Stiles, 1991; Thoma et al., 2012; Wood et al., 2008; Wykes et al., 2008). Vi kan i mindre grad ha tillit til effektestimater fra studier med stor risiko for systematiske skjevheter (Guyatt, Oxman, Kunz et al., 2008; Guyatt, Oxman, Vist et al., 2008). Alle andre potensielle feilkilder holdt konstant kan vi stole mer på effektestimaterne fra studier med lav risiko for systematiske skjevheter. Å vurdere og å ta hensyn til risiko for systematiske skjevheter når man tolker effektestimater, er en elementær del av kunnskapsoppsummeringer. Selv ineffektive intervensjoner – som f.eks. homeopatiske piller – kan fremstå som effektive sammenlignet med placebo, hvis man ikke tar hensyn til feilkilder (Mathie et al., 2017; Sigurdson et al., 2023). Derfor bør vi legge mest vekt på effektestimaterne fra studier med lav risiko for systematiske skjevheter i meta-analyser og kunnskapsoppsummeringer (Boutron et al., 2019; Wood et al., 2008).

Ventelistekontroll. Det finnes en rekke meta-analyser som tydelig indikerer at venteliste er en inadekvat kontrollbetingelse i kliniske studier på psykologisk behandling, fordi pasienter som randomiseres til venteliste, har dårligere utfall enn pasienter som randomiseres til kontrollbetingelser som ingen behandling, pille-placebo, psykologisk placebo og behandling-som-vanlig (f.eks. Barth et al., 2013; Cuijpers, Quero, et al., 2021;

Faltinsen et al., 2022; Furukawa et al., 2014; López-López et al., 2019; Michopoulos et al., 2021; Mohr et al., 2014; Skapinakis et al., 2016; Zhou et al., 2015; Zhou et al., 2020). Venteliste har derfor blitt omtalt som en nocebo-betingelse (f.eks. Barkham & Lambert, 2021; Furukawa et al., 2014). Å sammenligne psykologisk behandling med venteliste kan bidra til kunstig oppblåste effekttestimat. På grunn av indikasjonene på at venteliste er en inadekvat kontrollbetingelse (Cristea, 2019), påpeker Gold og kollegaer (Gold et al., 2017) at behandlingsretningslinjer ikke bør inkludere eller anbefale psykologisk behandling der hovedvekten av evidensen kommer fra kliniske studier med ventelistedesign.

Behandling av depresjon hos barn og unge

I en systematisk litteraturgjennomgang og meta-analyse forsøkte Weisz og kollegaer (Weisz et al., 2017) å besvare hva femti år med klinisk forskning kan fortelle oss om effekten av psykoterapi for barn og ungdommer. Den gjennomsnittlige mellomgruppe effektstørrelsen på tvers av behandlingstilnæringer og diagnoser etter endt behandling var $SMD = 0.46$ (95% CI 0.41-0.51) og ved oppfølging $SMD = 0.36$ (95% CI 0.27-0.44). For depresjon spesifikt var effektforskjellen mellom psykoterapi og kontrollbetingelse – som for det meste bestod av ingen behandling eller venteliste – hhvs. $SMD = 0.29$ og $SMD = 0.22$ etter endt behandling og ved oppfølging.

Zhou og kollegaer (Zhou et al., 2015) gjennomførte en meta-analyse av effekten av ni ulike psykologiske behandlingsmetoder i behandling av depresjon hos barn og unge. Alle behandlingstilnærmingene, bortsett fra psykodynamisk terapi og leketerapi, viste moderate til store effektstørrelser sammenlignet med venteliste rett etter behandling og ved oppfølging. Men Zhou et al. fant indikasjon på at venteliste er en særlig svak kontrollbetingelse som bidrar til kunstig oppblåste effekttestimat også i behandlingforskning på barn og unge (se også Zhou et al., 2020). Ved oppfølging var både ingen behandling ($SMD = 0.59$; 95% CI 0.14-1.05), psykologisk placebo ($SMD = 0.67$; 95% CI 0.25-1.11) og behandling-som-vanlig ($SMD = 0.53$; 95% CI 0.08-0.97) forbundet med statistisk signifikant høyere effektstørrelser enn venteliste. Ved oppfølging var det kun kognitiv atferdsterapi som hadde statistisk signifikant høyere effektstørrelse enn ingen behandling ($SMD=0.26$; 95% CI 0.01-0.53), ingen behandlingstilnæringer hadde statistisk signifikant høyere effektstørrelse enn placebo, og kun kognitiv atferdsterapi ($SMD=0.32$; 95% CI 0.08-0.60) og interpersonlig terapi ($SMD=0.52$; 95% CI 0.06-0.98) hadde statistisk signifikant høyere effektstørrelser enn behandling-som-vanlig.

I en meta-analyse hvor Cuijpers og kollegaer (Cuijpers, Karyotaki, Eckshtain et al., 2020) undersøkte om effekten av psykoterapi for depresjon varierer på tvers av aldersgrupper, fant de et overordnet effekttestimat på $SMD = 0.51$ (95% CI 0.42-0.60) i studier med lav risiko for systematiske skjevheter, som sank til $SMD = 0.32$ (95% CI 0.21-0.42) når man kontrollerte for publikasjonsskjevhet. I studier på barn og ungdom med lav risiko for systematiske skjevheter rapporterer forfatterne et effekttestimat på $SMD = 0.24$ (95% CI -0.07-0.54) ved endt behandling. Ved seks til åtte måneders oppfølging

fant man en estimert effektstørrelse på $SMD = 0.27$ (95% CI 0.17-0.70), men uten at man kontrollerte for mulige feilkilder og bias. Ved oppfølging mellom 9 til >24 måneder etter endt behandling fant Cuijpers et al. effektstørrelser tilnærmet null uten at man kontrollerte for mulige feilkilder (SMD mellom 0.04 og 0.09).

I en nylig meta-analyse av Cuijpers og kollegaer (Cuijpers, Karyotaki et al., 2021) estimerte man effekten av psykoterapi for depresjon hos barn og unge på dikotome utfall. I samsvar med legemiddelstudier brukte man respons, definert som minst 50% symptomnedgang, som hovedutfallsmål. Cuijpers et al. fant at 39% av barn og unge som ble randomisert til psykoterapi, responderte, sammenlignet med 24% i kontrollbetingelsene (NNT=6.2). I studier med lav risiko for systematiske skjevheter (NNT=11.2) og når man kontrollerte for publikasjonsskjevhet (NNT=8.0), var effekten mindre.

Behandling av depresjon hos voksne

Kliniske studier på psykologisk behandling av depresjon hos voksne tegner etter mitt syn et noenlunde tilsvarende bilde om vi tar hensyn til feilkilder som risiko for systematiske skjevheter og publikasjonsskjevhet.

Cuijpers et al. (Cuijpers et al., 2010) fant at effektestimater av psykoterapi for depresjon var vesentlig lavere i kliniske studier som innfridde åtte kvalitetskriterier ($SMD = 0.22$; 95% CI 0.14-0.31, NNT = 8), sammenlignet med effektestimater fra studier som ikke innfridde disse kvalitetskriteriene ($SMD = 0.74$; 95% CI 0.66-0.84, NNT = 2.5). Alle studiene som ble vurdert å være av høy kvalitet, sammenlignet psykoterapi med enten behandling-som-vanlig eller placebo-betingelser. Når man ekskluderte studier som benyttet inadekvate kontrollbetingelser (f.eks. venteliste) blant studiene som ikke innfridde de åtte kvalitetskriteriene, så ble effektestimater redusert ($SMD = 0.51$; 95% CI 0.34-0.67, NNT = 3.5).

Gitt utfordringene med kontrollbetingelser i psykoterapiforskning er to meta-analyser av effekten av psykoterapi sammenlignet med pille-placebo av særlig interesse. Cuijpers og medforfattere (Cuijpers et al., 2014) identifiserte ti kliniske studier som direkte sammenlignet psykoterapi for depresjon med pille-placebo, hvor majoriteten ble vurdert å ha relativt lav risiko for systematiske skjevheter. Effektestimater av psykoterapi sammenlignet med pille-placebo var $SMD = 0.25$ (95% CI 0.14-0.36, NNT = 7.14) ved endt behandling. I en påfølgende meta-analyse av individuelle pasientdata (Furukawa et al., 2017) var den estimerte effektforskjellen mellom CBT og pille-placebo på $SMD = 0.22$ (95% CI 0.022-0.419).

I en senere meta-analyse av Cuijpers og kollegaer (Cuijpers, Karyotaki, de Wit et al., 2020) fant man at det overordnede effektestimater av 15 evidensbaserte psykologiske behandlingsformer for depresjon var $SMD = 0.48$ (95% CI 0.42-0.55, NNT = 6.44) i studier med lav risiko for systematiske skjevheter, som ble ytterligere redusert når man kontrollerte for publikasjonsskjevhet ($SMD = 0.36$ (95% CI 0.29-0.44)). I studier med lav risiko for systematiske skjevheter var det ca. 1/3 (34%) av studiene som brukte venteliste

som kontrollbetingelse, mens ca. halvparten (49,5%) benyttet behandling-som-vanlig, som potensielt kan ha bidratt til noe kunstig oppblåst effektestimater.

At effektstørrelsen av psykoterapi for depresjon hos voksne ligger rundt $SMD \approx 0.30$, finnes det også indirekte indikasjon på fra studier som sammenligner effekten av psykoterapi med psykofarmakologisk behandling. Det synes å være relativt godt etablert at effektforskjellen mellom antidepressiver og pille-placebo i behandling av depresjon ligger rundt $SMD \approx 0.25 - 0.30$ (f.eks. Cipriani et al., 2018; Stone et al., 2022; Turner et al., 2022; Turner et al., 2008), og meta-analyser indikerer at det er ingen effektforskjell i akutt behandling av depresjon mellom antidepressiver og psykoterapi (Cuijpers, Noma et al., 2020).

Oppsummert

I diskusjonen om Folkeopplysningen gir misvisende informasjon om effekten av psykoterapi for depresjon hos barn og unge, bør det også tas hensyn til at den faktiske effekten av psykologisk behandling for depresjon i ordinær klinikk trolig er lavere eller dårligere enn det estimatene fra kliniske studier tilsier, på grunn av gapet i behandlingskvalitet mellom kliniske studier og ordinær klinikk (Ormel et al., 2022).

Oppsummert mener jeg det er helt rimelig å påstå at effektestimater for psykoterapi for depresjon hos barn og unge, kontrollert for feilkilder og sammenlignet med kontrollbetingelser som ikke bidrar til kunstig oppblåste effektestimater, er på rundt $SMD = 0.30$. Tilsvarende resultater finnes også for psykoterapeutisk behandling av depresjon hos voksne.

Det er imidlertid særlig to aspekter som jeg mener man med fordel kunne tematisert enda mer i episoden: (1) det betydelige usikkerhetsmoment som er forbundet med estimater på behandlingseffekt for psykoterapi (f.eks. Dragioti et al., 2017; Sakaluk et al., 2019), og (2) at det er stor variasjon i effektestimater for ulike typer psykiske lidelser. Effektestimater på $SMD = 0.30$ er ikke nødvendigvis representativt for psykologisk behandling av andre psykiske lidelser enn depresjon. Til tross for dette er det verdt å merke seg at Leichsenring og kollegaer (Leichsenring et al., 2022) publiserte en paraplyoversikt over effekten av psykologisk og psykofarmakologisk behandling for en rekke psykiske lidelser, noen måneder før innspillingen av episoden. Den estimerte effektstørrelsen varierte avhengig av type lidelse, men den overordnede effektstørrelsen for psykologisk behandling var $SMD = 0.34$ (95% CI 0.26-0.42) sammenlignet med adekvate kontrollbetingelser.

Samtidig som vi kanskje må anerkjenne at sannheten om hva som er den faktiske eller reelle effekten av psykoterapi, er uoppnåelig, bør vi vektlegge de mest informative kliniske studiene. Etter mitt skjønn er de mest informative studiene de som sammenligner psykoterapi med adekvate kontrollbetingelser som ikke bidrar til kunstig oppblåste effektestimater, og som har liten risiko for systematiske skjevheter og andre former for potensielle feilkilder.

+ Vis referanser

- Barkham, M. & Lambert, M. J. (2021). The efficacy and effectiveness of psychological therapies. I M. Lambert (Red.), *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change: 50th anniversary edition, 7th ed.* (s. 135–189). John Wiley & Sons.
- Barth, J., Munder, T., Gerger, H., Nüesch, E., Trelle, S., Znoj, H., Jüni, P. & Cuijpers, P. (2013). Comparative Efficacy of Seven Psychotherapeutic Interventions for Patients with Depression: A Network Meta-Analysis. *Plos Medicine*, 10(5), e1001454. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001454>
- Boutron, I., Page, M. J., Higgins, J. P., Altman, D. G., Lundh, A., Hróbjartsson, A. & Group, o. b. o. t. C. B. M. (2019). Considering bias and conflicts of interest among the included studies. I J. P. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V. Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (s. 177–204). <https://doi.org/10.1002/9781119536604.ch7>
- Bradley, H. A., Rucklidge, J. J. & Mulder, R. T. (2017). A systematic review of trial registration and selective outcome reporting in psychotherapy randomized controlled trials. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(1), 65–77. <https://doi.org/10.1111/acps.12647>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A. & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 391(10128), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Cristea, I.-A. & Ioannidis, J. P. A. (2018). Improving Disclosure of Financial Conflicts of Interest for Research on Psychosocial Interventions. *JAMA Psychiatry*, 75(6), 541–542. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0382>
- Cristea, I. A. (2019). The waiting list is an inadequate benchmark for estimating the effectiveness of psychotherapy for depression. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 28(3), 278–279. <https://doi.org/10.1017/S2045796018000665>
- Cristea, I. A., Gentili, C., Cotet, C. D., Palomba, D., Barbui, C. & Cuijpers, P. (2017). Efficacy of psychotherapies for borderline personality disorder: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.4287>
- Cuijpers, P., Cristea, I. A., Karyotaki, E., Reijnders, M. & Huibers, M. J. H. (2016). How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World Psychiatry*, 15(3), 245–258. <https://doi.org/10.1002/wps.20346>
- Cuijpers, P., Karyotaki, E., Ciharova, M., Miguel, C., Noma, H., Stikkelbroek, Y., Weisz, J. R. & Furukawa, T. A. (2021). The effects of psychological treatments of depression in children and adolescents on response, reliable change, and deterioration: a systematic review and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01884-6>
- Cuijpers, P., Karyotaki, E., de Wit, L. & Ebert, D. D. (2020). The effects of fifteen evidence-supported therapies for adult depression: A meta-analytic review. *Psychotherapy Research*, 30(3), 279–293. <https://doi.org/10.1080/10503307.2019.1649732>
- Cuijpers, P., Karyotaki, E., Eckshtain, D., Ng, M. Y., Corteselli, K. A., Noma, H., Quero, S. & Weisz, J. R. (2020). Psychotherapy for Depression Across Different Age Groups: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 77(7), 694–702. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0164>
- Cuijpers, P., Noma, H., Karyotaki, E., Vinkers, C. H., Cipriani, A. & Furukawa, T. A. (2020). A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their

combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry*, 19(1), 92-107.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/wps.20701>

- Cuijpers, P., Quero, S., Noma, H., Ciharova, M., Miguel, C., Karyotaki, E., Cipriani, A., Cristea, I. A. & Furukawa, T. A. (2021). Psychotherapies for depression: a network meta-analysis covering efficacy, acceptability and long-term outcomes of all main treatment types. *World Psychiatry*, 20(2), 283-293. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/wps.20860>
- Cuijpers, P., Turner, E. H., Mohr, D. C., Hofmann, S. G., Andersson, G., Berking, M. & Coyne, J. (2014). Comparison of psychotherapies for adult depression to pill placebo control groups: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(4), 685-695.
<https://doi.org/10.1017/S0033291713000457>
- Cuijpers, P., van Straten, A., Bohlmeijer, E., Hollon, S. D. & Andersson, G. (2010). The effects of psychotherapy for adult depression are overestimated: A meta-analysis of study quality and effect size. *Psychological Medicine: A Journal of Research in Psychiatry and the Allied Sciences*, 40(2), 211-223. <https://doi.org/10.1017/s0033291709006114>
- Cybulski, L., Mayo-Wilson, E. & Grant, S. (2016). Improving transparency and reproducibility through registration: The status of intervention trials published in clinical psychology journals. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 84(9), 753-767.
<https://doi.org/10.1037/ccp0000115>
- de Vries, Y. A., Schoevers, R. A., Higgins, J. P. T., Munafò, M. R. & Bastiaansen, J. A. (2022). Statistical power in clinical trials of interventions for mood, anxiety, and psychotic disorders. *Psychological Medicine*, 1-8. <https://doi.org/10.1017/S0033291722001362>
- Dragioti, E., Karathanos, V., Gerdle, B. & Evangelou, E. (2017). Does psychotherapy work? An umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(3), 236-246. <https://doi.org/10.1111/acps.12713>
- Driessen, E., Hollon, S. D., Bockting, C. L. H., Cuijpers, P. & Turner, E. H. (2015). Does Publication Bias Inflate the Apparent Efficacy of Psychological Treatment for Major Depressive Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis of US National Institutes of Health-Funded Trials. *PLOS ONE*, 10(9), e0137864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137864>
- Faltinsen, E., Todorovac, A., Staxen Bruun, L., Hróbjartsson, A., Gluud, C., Kongerslev, M. T., Simonsen, E. & Storebø, O. J. (2022). Control interventions in randomised trials among people with mental health disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
<https://doi.org/10.1002/14651858.MR000050.pub2>
- Furukawa, T. A., Noma, H., Caldwell, D. M., Honyashiki, M., Shinohara, K., Imai, H., Chen, P., Hunot, V. & Churchill, R. (2014). Waiting list may be a nocebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(3), 181-192.
<https://doi.org/10.1111/acps.12275>
- Furukawa, T. A., Weitz, E. S., Tanaka, S., Hollon, S. D., Hofmann, S. G., Andersson, G., Twisk, J., DeRubeis, R. J., Dimidjian, S., Hegerl, U., Mergl, R., Jarrett, R. B., Vittengl, J. R., Watanabe, N. & Cuijpers, P. (2017). Initial severity of depression and efficacy of cognitive-behavioural therapy: Individual-participant data meta-analysis of pill-placebo-controlled trials. *The British Journal of Psychiatry*, 210(3), 190-196. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.187773>
- Gerber, A. J., Kocsis, J. H., Milrod, B. L., Roose, S. P., Barber, J. P., Thase, M. E., Perkins, P. & Leon, A. C. (2011). A quality-based review of randomized controlled trials of psychodynamic psychotherapy. *The American Journal of Psychiatry*, 168(1), 19-28.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.08060843>
- Gold, S. M., Enck, P., Hasselmann, H., Friede, T., Hegerl, U., Mohr, D. C. & Otte, C. (2017). Control conditions for randomised trials of behavioural interventions in psychiatry: a decision framework. *The Lancet Psychiatry*, 4(9), 725-732. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30153-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30153-0)
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Vist, G. E., Falck-Ytter, Y. & Schünemann, H. J. (2008). What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*, 336(7651), 995-998.
<https://doi.org/10.1136/bmj.39490.551019.BE>
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P. & Schünemann, H. J. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 336(7650), 924-926.
<https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
- Higgins, J. P., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G. & Sterne, J. A. (2019). Assessing risk of bias in a randomized trial. I J. P. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page & V.

Welch (Red.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (s. 205-228).
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119536604.ch8>

- Institute of Medicine. (2011). *Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews*. The National Academies Press. <https://doi.org/doi:10.17226/13059>
- Jauhar, S., McKenna, P. J., Radua, J., Fung, E., Salvador, R. & Laws, K. R. (2014). Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *The British Journal of Psychiatry*, 204(1), 20-29. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.116285>
- Leichsenring, F., Steinert, C., Rabung, S. & Ioannidis, J. P. A. (2022). The efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for mental disorders in adults: an umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. *World Psychiatry*, 21(1), 133-145. <https://doi.org/10.1002/wps.20941>
- Lieb, K., Osten-Sacken, J. v. d., Stoffers-Winterling, J., Reiss, N. & Barth, J. (2016). Conflicts of interest and spin in reviews of psychological therapies: a systematic review. *BMJ Open*, 6(4), e010606. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010606>
- López-López, J. A., Davies, S. R., Caldwell, D. M., Churchill, R., Peters, T. J., Tallon, D., Dawson, S., Wu, Q., Li, J., Taylor, A., Lewis, G., Kessler, D. S., Wiles, N. & Welton, N. J. (2019). The process and delivery of CBT for depression in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Psychological Medicine*, 49(12), 1937-1947. <https://doi.org/10.1017/S003329171900120X>
- Lynch, D., Laws, K. R. & McKenna, P. J. (2010). Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: Does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychological Medicine*, 40(1), 9-24. <https://doi.org/10.1017/s003329170900590x>
- Mathie, R. T., Ramparsad, N., Legg, L. A., Clausen, J., Moss, S., Davidson, J. R. T., Messow, C.-M. & McConnachie, A. (2017). Randomised, double-blind, placebo-controlled trials of non-individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 6(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0445-3>
- Michopoulos, I., Furukawa, T. A., Noma, H., Kishimoto, S., Onishi, A., Ostinelli, E. G., Ciharova, M., Miguel, C., Karyotaki, E. & Cuijpers, P. (2021). Different control conditions can produce different effect estimates in psychotherapy trials for depression. *Journal of Clinical Epidemiology*, 132, 59-70. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.12.012>
- Moher, D., Pham, B., Jones, A., Cook, D. J., Jadad, A. R., Moher, M., Tugwell, P. & Klassen, T. P. (1998). Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *The Lancet*, 352(9128), 609-613. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)01085-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)01085-X)
- Mohr, D. C., Ho, J., Hart, T. L., Baron, K. G., Berendsen, M., Beckner, V., Cai, X., Cuijpers, P., Spring, B., Kinsinger, S. W., Schroder, K. E. & Duffecy, J. (2014). Control condition design and implementation features in controlled trials: a meta-analysis of trials evaluating psychotherapy for depression. *Translational Behavioral Medicine*, 4(4), 407-423. <https://doi.org/10.1007/s13142-014-0262-3>
- Ormel, J., Hollon, S. D., Kessler, R. C., Cuijpers, P. & Monroe, S. M. (2022). More treatment but no less depression: The treatment-prevalence paradox. *Clinical Psychology Review*, 91, 102111. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102111>
- Page, M. J., Altman, D. G. & Egger, M. (2022). Assessing the Risk of Bias in Randomized Trials. In M. Egger, J. T. Higgins & G. D. Smith (Red.), *Systematic Reviews in Health Research* (s. 55-73). <https://doi.org/10.1002/9781119099369.ch4>
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Reid, J. E., Laws, K. R., Drummond, L., Vismara, M., Grancini, B., Mpavaenda, D. & Fineberg, N. A. (2021). Cognitive behavioural therapy with exposure and response prevention in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Comprehensive Psychiatry*, 106, 152223. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2021.152223>
- Sakaluk, J. K., Williams, A. J., Kilshaw, R. E. & Rhyner, K. T. (2019). Evaluating the evidential value of empirically supported psychological treatments (ESTs): A meta-scientific review.

- Journal of Abnormal Psychology, 128, 500-509. <https://doi.org/10.1037/abn0000421>
- Schulz, K. F., Chalmers, I., Hayes, R. J. & Altman, D. G. (1995). Empirical evidence of bias: Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 273(5), 408-412. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520290060030>
 - Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E. & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 358, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
 - Sigurdson, M. K., Sainani, K. L. & Ioannidis, J. P. A. (2023). Homeopathy can offer empirical insights on treatment effects in a null field. *Journal of Clinical Epidemiology*, 155, 64-72. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.01.010>
 - Simmons, J. P., Nelson, L. D. & Simonsohn, U. (2011). False-positive psychology: Undisclosed flexibility in data collection and analysis allows presenting anything as significant. *Psychological Science*, 22(11), 1359-1366. <https://doi.org/10.1177/0956797611417632>
 - Skapinakis, P., Caldwell, D. M., Hollingworth, W., Bryden, P., Fineberg, N. A., Salkovskis, P., Welton, N. J., Baxter, H., Kessler, D., Churchill, R. & Lewis, G. (2016). Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 730-739. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30069-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30069-4)
 - Stone, M. B., Yaseen, Z. S., Miller, B. J., Richardville, K., Kalaria, S. N. & Kirsch, I. (2022). Response to acute monotherapy for major depressive disorder in randomized, placebo controlled trials submitted to the US Food and Drug Administration: individual participant data analysis. *BMJ*, 378, e067606. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067606>
 - Svartberg, M. & Stiles, T. C. (1991). Comparative effects of short-term psychodynamic psychotherapy: A meta-analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59(5), 704-714. <https://doi.org/10.1037/0022-006x.59.5.704>
 - Thoma, N. C., McKay, D., Gerber, A. J., Milrod, B. L. & Kocsis, J. H. (2012). A quality-based review of randomized controlled trials of cognitive-behavioral therapy for depression: An assessment and metaregression. *The American Journal of Psychiatry*, 169(1), 22-30. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030433>
 - Turner, E. H., Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G. & de Vries, Y. A. (2022). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy: Updated comparisons and meta-analyses of newer versus older trials. *Plos Medicine*, 19(1), e1003886. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003886>
 - Turner, E. H., Matthews, A. M., Linardatos, E., Tell, R. A. & Rosenthal, R. (2008). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *The New England Journal of Medicine*, 358(3), 252-260. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa065779>
 - Weisz, J. R., Kuppens, S., Ng, M. Y., Eckshtain, D., Ugueto, A. M., Vaughn-Coaxum, R., Jensen-Doss, A., Hawley, K. M., Krumholz Marchette, L. S., Chu, B. C., Weersing, V. R. & Fordwood, S. R. (2017). What five decades of research tells us about the effects of youth psychological therapy: A multilevel meta-analysis and implications for science and practice. *American Psychologist*, 72(2), 79-117. <https://doi.org/10.1037/a0040360>
 - Wood, L., Egger, M., Gluud, L. L., Schulz, K. F., Jüni, P., Altman, D. G., Gluud, C., Martin, R. M., Wood, A. J. G. & Sterne, J. A. C. (2008). Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *British Medical Journal*, 336(7644), 601-605. <https://doi.org/10.1136/bmj.39465.451748.AD>
 - Wykes, T., Steel, C., Everitt, B. & Tarrier, N. (2008). Cognitive behavior therapy for schizophrenia: Effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 523-537. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm114>
 - Zhou, X., Hetrick, S. E., Cuijpers, P., Qin, B., Barth, J., Whittington, C. J., Cohen, D., Del Giovane, C., Liu, Y., Michael, K. D., Zhang, Y., Weisz, J. R. & Xie, P. (2015). Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: A systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry*, 14(2), 207-222. <https://doi.org/10.1002/wps.20217>
 - Zhou, X., Teng, T., Zhang, Y., Del Giovane, C., Furukawa, T. A., Weisz, J. R., Li, X., Cuijpers, P., Coghill, D., Xiang, Y., Hetrick, S. E., Leucht, S., Qin, M., Barth, J., Ravindran, A. V., Yang, L., Curry, J., Fan, L., Silva, S. G., . . . Xie, P. (2020). Comparative efficacy and acceptability of

antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 7(7), 581-601. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30137-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30137-1)