

University of Groningen

Evidence-b(i)ased psychiatry

de Vries, Ymkje Anna

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

de Vries, Y. A. (2018). *Evidence-b(i)ased psychiatry*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting

Achtergrond

Angststoornissen en depressies komen veel voor. Ongeveer een kwart van de bevolking maakt gedurende het leven een depressie door, terwijl zo'n 30% een angststoornis krijgt. Ze doen zich daarnaast ook veel samen voor. Doordat deze stoornissen zoveel voorkomen en daarnaast vaak al op jonge leeftijd beginnen en een chronisch of terugkerend beloop kennen, zijn zij verantwoordelijk voor een hoge ziektelast. De behandeling van deze stoornissen komt neer op "pillen en praten": antidepressiva, psychotherapie, of de combinatie van beide. Zowel antidepressiva als psychotherapie zijn in de afgelopen decennia veelvuldig getest in gerandomiseerde, gecontroleerde studies (*randomized controlled trials*, RCTs). Ondanks deze schat aan bewijsmateriaal zijn er echter toch nog essentiële vragen onbeantwoord gebleven.

In de eerste plaats is duidelijk geworden dat de kwaliteit van de bewijslast bedreigd wordt door de aanwezigheid van *biases* (vertekeningen). Deze biases treden op wanneer bepaalde bevindingen meer kans hebben om naar buiten gebracht te worden of geciteerd te worden door andere artikelen, dan andere bevindingen. In de praktijk gaat het er dan meestal om dat positieve resultaten (die bijvoorbeeld aantonen dat een behandeling effectief of veilig is) wel gepubliceerd en geciteerd worden, terwijl negatieve bevindingen niet gepubliceerd worden, verdraaid worden zodat ze positief lijken, of ongeciteerd blijven. In 2008 is bijvoorbeeld aangetoond dat negatieve RCTs van antidepressiva voor de behandeling van depressie vaak niet waren gepubliceerd of waren gepubliceerd alsof ze positief waren. Dit heeft vermoedelijk te maken met de financiële belangen van farmaceutische bedrijven, die er baat bij hebben als hun medicijn zo effectief en veilig mogelijk lijkt zodat artsen het medicijn aan zoveel mogelijk mensen voorschrijven. Maar ook binnen de psychotherapie-literatuur is aangetoond dat studies met teleurstellende bevindingen vaker ongepubliceerd blijven. Er is echter nog weinig onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van biases in de literatuur over angststoornissen en naar het effect van biases op de gerapporteerde veiligheid van medicatie.

In de tweede plaats is duidelijk geworden dat deze behandelingen een bescheiden effectiviteit hebben. Hoewel sommige patiënten heel goed reageren op een behandeling, moeten andere patiënten verscheidene behandelingen proberen voordat een effectieve behandeling gevonden wordt. Daarnaast lijken sommige patiënten ook heel goed te reageren op een placebo (een pil zonder werkzame bestanddelen), hetgeen suggereert dat niet iedereen een actieve behandeling nodig heeft. Bij depressieve patiënten is eerder gevonden dat vooral patiënten met relatief lichte klachten evenveel baat hebben bij een placebo als bij een antidepressivum, maar nieuwere studies spreken deze bevinding tegen en bij angststoornissen is hier tot nu toe nog nauwelijks naar gekeken. Omdat het op dit moment nog erg moeilijk is om vóór de start van de behandeling te voorspellen wie er baat zal hebben bij de behandeling, is er daarnaast ook interesse in het zo vroeg mogelijk opsporen van patiënten die niet op zullen knappen ná het starten van de behandeling. De huidige richtlijnen voor antidepressiva geven bijvoorbeeld aan dat een antidepressivum

minstens vier tot acht weken geslikt moet worden voordat het effect beoordeeld kan worden, wat een erg lange periode is voor mensen die heel depressief of angstig zijn.

Belangrijkste bevindingen

In het eerste deel van dit proefschrift beoogde ik het effect van *bias* op de bewijslast voor antidepressiva en (in mindere mate) psychotherapie in kaart te brengen en op die manier de ware effectiviteit en veiligheid op te helderen. In **hoofdstuk 2 en 3** heb ik de aanwezigheid van publicatiebias onderzocht in een cohort van studies van antidepressiva voor angststoornissen. Het bleek dat, net als bij depressie, ook bij angststoornissen de studies die vonden dat het antidepressivum effectief was een aanzienlijk grotere kans hadden om gepubliceerd te worden. Bij deze angststoornis-studies waren in werkelijkheid 72% van alle studies positief, maar 96% van de gepubliceerde studies waren positief. Wat de veiligheid betreft vond ik dat de kans op *dropout* (staken van de behandeling) wel accuraat werd weergegeven, maar dat de gepubliceerde artikelen heel weinig informatie gaven over het optreden van zeldzame maar zeer ernstige gebeurtenissen (*serious adverse events*). Wanneer wel informatie werd gegeven, klopte die informatie lang niet altijd. Zo rapporteerde een artikel dat er geen klinisch relevante gebeurtenissen (gerelateerd aan de medicatie) waren voorgekomen in de studie, terwijl twee patiënten een einde aan hun leven hadden gemaakt. Een ander artikel rapporteerde slechts een geval van “emotionele labiliteit”, maar deze patiënt had tevens een suïcidepoging gedaan. Vanwege de kleine aantallen kan niet geconcludeerd worden dat deze gebeurtenissen door de medicatie veroorzaakt werden, maar dit kan ook niet uitgesloten worden. Het is belangrijk dat zulke gebeurtenissen wél gerapporteerd worden zodat een eventueel causaal verband later onderzocht kan worden door meerdere studies samen te voegen.

Het is duidelijk dat het niet publiceren van negatieve bevindingen een vertekend beeld op kan leveren. Maar ook teveel publiceren kan problematisch zijn. In **hoofdstuk 4** heb ik zogenaamde *pooled-trials publications* bestudeerd, artikelen waarin de resultaten van verschillende antidepressiva-studies gebundeld gepresenteerd worden. Dit kan soms zinvol zijn, maar het is de vraag of deze publicaties in de praktijk nuttig zijn of vooral vertekend werken. In hoofdstuk 4 vond ik dat de onderzoeksvraag van deze publicaties vaak niet overeenkwam met de primaire onderzoeksvraag van de oorspronkelijke studies en dat de resultaten van de individuele studies zelden (3%) gepresenteerd werden. Voor de negatieve en ongepubliceerde studies waar wij naar keken, betekent dit dat de oorspronkelijke, negatieve resultaten nog steeds verstopt blijven, ook al is er over de studie gepubliceerd. Tegelijkertijd hebben bijna al deze *pooled-trials publications* positieve conclusies (bijvoorbeeld dat het medicijn effectief of veilig is of goed werkt in verschillende subgroepen van patiënten), waardoor zij bijdragen aan een literatuur die overspoeld wordt met positieve resultaten.

In **hoofdstuk 5 en 6** ging de aandacht uit naar de effecten van *spin* (positief presen-

teren van niet zo positieve resultaten) en citatiebias in een ander onderzoeksveld. In de literatuur over een variant in het serotonine-transporter-gen (5-HTTLPR) vond ik dat artikelen met negatieve bevindingen toch vaak tot positieve conclusies kwamen. Daarnaast bleek dat zowel artikelen met positieve bevindingen als positief *gepresenteerde* artikelen meer geciteerd werden dan artikelen met negatieve bevindingen én negatieve conclusies. Door deze spin en citatiebias blijven negatieve bevindingen relatief onzichtbaar, ook al zijn ze wel gepubliceerd.

In **hoofdstuk 7** bestudeerde ik hoe de effecten van *biases* zich op kunnen stapelen. Het niet-publiceren van volledige studies is inmiddels binnen de wetenschap een bekend probleem, maar hier komen nog de effecten van het niet-publiceren van bepaalde ongunstige uitkomsten (*outcome reporting bias*), spin en citatiebias bovenop. Elk van deze *biases* maakt het moeilijker om negatieve resultaten te vinden, en opgestapeld kunnen ze bijna alle negatieve resultaten onzichtbaar maken. In de literatuur over antidepressiva bij depressie vond ik bijvoorbeeld dat 52 van de 105 studies eigenlijk negatief waren, maar er waren slechts vier artikelen te vinden die helder rapporteerden dat het antidepressivum in die studie niet effectief was. Bovendien werden de positieve studies drie keer zo vaak geciteerd als negatieve studies. In de psychotherapie-literatuur deden zich vergelijkbare effecten voor.

Hoofdstuk 8 richtte zich op de vraag of de evidentie (samengevat in richtlijnen) ook echt in de praktijk wordt gebracht. Ik onderzocht hierbij of de richtlijn voor het voorschrijven van antidepressiva aan kinderen en adolescenten werd opgevolgd. Deze richtlijn schrijft voor dat de behandeling bij jongeren altijd moet starten met het specifieke antidepressivum fluoxetine, omdat voor dit middel het beste bewijs voor effectiviteit en veiligheid bij jongeren bestaat. Maar ik vond dat artsen de voorkeur gaven aan het antidepressivum citalopram, waarvan nooit is aangetoond dat het effectief is bij kinderen of adolescenten. Startdoseringen waren ook hoger dan aanbevolen, vooral bij adolescenten, die vaak een volwassen startdosering kregen. Hieruit blijkt dat de vertaalslag van de wetenschap naar de dagelijkse praktijk niet zomaar lukt, zelfs niet als er duidelijke richtlijnen bestaan.

In het tweede deel van dit proefschrift heb ik onderzocht of bepaalde klinische kenmerken, in het bijzonder ernst van de klachten en vroege verbetering in individuele symptomen, gebruikt kunnen worden om te voorspellen wie er baat zal hebben bij antidepressiva.

In **hoofdstuk 9** gebruikte ik de data van de antidepressiva-studies voor angststoornissen die in hoofdstuk 2 gebruikt waren om het effect van *bias* te onderzoeken. In dit hoofdstuk onderzocht ik of de gemiddelde effectiviteit van antidepressiva in een studie te voorspellen was aan de hand van de gemiddelde ernst van klachten in die studie. Dit bleek niet het geval te zijn. Maar het gebruik maken van gemiddelden is niet ideaal en daarom heb ik voor **hoofdstuk 10** de gegevens van individuele patiënten aangevraagd bij farmaceutische bedrijven. In dit hoofdstuk vond ik dat de ernst van klachten wél samenhang met de effectiviteit van antidepressiva voor twee angststoornissen (gegeneraliseerde angststoornis en paniekstoornis), maar niet voor drie andere angststoornissen (sociale fobie, dwangstoornis).

nis, en posttraumatische stressstoornis). Dit betekent dat patiënten met een relatief lichte vorm van gegeneraliseerde angst of paniekstoornis waarschijnlijk weinig baat zullen hebben bij een antidepressivum (ten opzichte van een placebo) en andere behandelingen de voorkeur verdienen als eerste behandelstap.

In **hoofdstuk 11** heb ik onderzocht of we al na twee weken kunnen voorspellen of iemand goed zal gaan reageren op een antidepressivum. Eerdere studies hebben uitgewezen dat vroege verbetering een vrij goede voorspeller is en ik heb gekeken of we nog beter zouden kunnen voorspellen door te kijken naar vroege verbetering in specifieke symptomen en niet alleen in de totaalscore op een depressie-vragenlijst. Dit bleek maar zeer beperkt het geval te zijn, hetgeen suggereert dat artsen ongeveer evenveel informatie over de kans op een goede respons kunnen halen uit de totaalscore. Toch was dit nog niet zo'n heel goede voorspeller, omdat ook patiënten zonder vroege verbetering nog een redelijke kans hadden op een goede respons. Het zou dus veelal voorbarig zijn om al na twee weken de behandeling aan te passen bij patiënten die (nog) geen verbetering laten zien.

Conclusies

Dit proefschrift heeft laten zien hoe *bias* ons beeld van de ware effectiviteit en veiligheid van antidepressiva vertroebeld heeft. Omdat positieve resultaten vaker naar buiten gebracht worden, raakt de literatuur vertekend. Dit effect wordt nog versterkt doordat auteurs soms positievere conclusies trekken dan gerechtvaardigd door hun resultaten (*spin*) en doordat positieve resultaten ook vaker geciteerd worden. Daarnaast is in dit proefschrift een begin gemaakt met het voorspellen van een goede respons op antidepressiva, maar dit blijft voorlopig lastig. Waarschijnlijk is hiervoor behalve informatie over symptomen ook andere informatie nodig, zoals bijvoorbeeld ziektegeschiedenis of familiegeschiedenis. Doordat het gemakkelijker is geworden om individuele patiëntengegevens van gerandomiseerde studies aan te vragen voor verder onderzoek, kunnen er in de toekomst hopelijk betere voorspelmodellen ontwikkeld worden. Tezamen met een toegenomen bewustzijn van het effect van *biases* zal dit het ideaalbeeld van écht *evidence-based*, gepersonaliseerde psychiatrie dichterbij kunnen brengen.

