

University of Groningen

Somatic monitoring of patients with mood and anxiety disorders

Simoons, Mirjam

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):

Simoons, M. (2018). *Somatic monitoring of patients with mood and anxiety disorders: Problem definition, implementation and further explorations*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit 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.



ADDENDUM

SUMMARY

Patients with a severe mental illness (SMI) have a 13-30 year shorter life expectancy compared to the general population. The majority (about 60%) of this excess mortality can be explained by somatic co-morbidities like cardiovascular disease, nutritional and metabolic diseases and pain. Several factors may contribute to this increased risk of somatic morbidity and mortality, such as an unhealthy lifestyle and disparities in health care access, that are associated with mental illness. In addition, the use of psychotropic drugs may cause and/or increase the vulnerability of psychiatric patients to somatic complications due to adverse effects. This evidence warrants the prevention, monitoring and treatment of somatic co-morbidities and side effects of psychotropic drugs. In this thesis, we focused on monitoring, with the goal to prevent somatic complications or to detect them at an early stage. Although the expected clinical relevance of somatic monitoring in patients with SMI is acknowledged, at least to some extent, in a few monitoring guidelines for some specific psychiatric diseases and (classes of) psychotropic drugs, these recommendations may be poorly followed in daily clinical psychiatric practice. Therefore, there is a need for active support to perform systematic monitoring as the introduction of guidelines alone seems to be insufficient for adherence. The implementation of a systematic monitoring program may be a solution for these problems. Therefore, the primary objective of this thesis was to investigate the need for, the construction of, and the effects after introduction of a structured somatic monitoring program (MOPHAR) for psychiatric patients visiting an outpatient department of MHS Drenthe. The secondary objectives were to evaluate the criteria for included parameters in MOPHAR and to explore potential new monitoring parameters.

In *part I*, we defined the problem of the lack of somatic monitoring (including medication reconciliation) at outpatient departments for mood and anxiety disorders.

In **chapter 2**, we investigated to what extent psychiatrists have an up-to-date medication overview available for treatment evaluation when their outpatients visit them. We cross-sectionally assessed the number of discrepancies between the actual medication use, as determined by medication reconciliation with patient counselling, and the medication overview from four outpatient departments for mood and anxiety disorders. For comparison, we also assessed the discrepancies in the medication overviews from the general practitioners and community pharmacies of the same patients. In addition, an expert panel judged the clinical relevance of discrepancies, by reviewing all discrepancies for their potential to cause patient harm. Of 367 patients included, 94,8% had at least one discrepancy in the medication overview from the outpatient department with a mean of 3.9 discrepancies per patient. Most discrepancies (74.5%) related to omitted drugs (drugs taken regularly by patients but absent from the medication overview). Of all discrepancies at the outpatient departments, 22.7% had the potential to cause moderate to severe discomfort or clinical deterioration, affecting 49.3% of the patients. Both total number



and number of clinically relevant discrepancies were lower in medication overviews from general practitioners and pharmacies. We concluded that patients from outpatient departments for mood and anxiety disorders may be at substantial risk for medication discrepancies that were often clinically relevant. Medication reconciliation at mental health care outpatient departments may be insufficient and in need of improvement.

In **chapter 3**, we assessed the availability of somatic monitoring parameters in the patient's medical records as a second aspect of somatic monitoring in the same population. In our retrospective survey and cross-sectional analysis, we found no monitoring records for 186 outpatients (57.4%; median treatment period 7.3 months, range 0.0-55.6). The median number of measurements per parameter per year was 0.31 (range 0.0-12.9) and the median time to first monitoring measurement was 3.8 months (range 0.0-50.7). We concluded that neither a baseline somatic screening at first appointment nor somatic monitoring during mental health treatment is routine clinical practice in outpatients with mood and anxiety disorders. Monitoring practices are in need of improvement to prevent psychiatric outpatients from undetected somatic complications.

In **chapter 4**, we used the *CYP450-2D6* (*CYP2D6*) genotyping as an example to investigate the importance of sharing generated monitoring data. *CYP2D6* genotyping is probably the most widely accepted application of genotyping in psychiatric practice. Recommendations are available for the choice of drug and dose based on the *CYP2D6* phenotype, that are incorporated in the Dutch computerized medication surveillance systems for physicians and pharmacists. We assessed the availability of *CYP2D6* genotyping results in general practitioner (GP) and/or community pharmacy (CP) records, and investigated the influence thereof on psychotropic *CYP2D6* substrate dosing. For 216 out of 1307 eligible patients genotyped for *CYP2D6*, medication overviews could be obtained. Genotyping results were available at GPs for 3.1% of the patients and at pharmacies for 5.9%. The average psychotropic *CYP2D6* substrate dose was not different between any non-extensive metabolizer group and extensive metabolizer group (all $p \geq 0.486$). We concluded that valuable information for individualizing psychiatric pharmacotherapy is lost on a large scale and phenotype-based adjustment of pharmacotherapy as recommended in guidelines is not performed. Communication of genotyping results to other healthcare professionals like GPs and CPs needs improvement, in order to utilize the clinical benefits of *CYP2D6* (and other) genotypings.

In *part II*, we described the implementation of the MOPHAR monitoring program and investigated the effects of the introduction of this program at MHS Drenthe.

In **chapter 5**, we described the design and methods of the MOPHAR monitoring program, a possible solution for the lack of systematic somatic monitoring. In the northern part of The Netherlands, we developed the innovative care path 'Monitoring Outcomes of Psychiatric Pharmacotherapy (MOPHAR)'. MOPHAR is currently implemented at all outpatient departments of MHS Drenthe. In this program, somatic monitoring of psychiatric

outpatients is incorporated in routine clinical practice. MOPHAR is an infrastructure for implementation of standardized Routine Outcome Monitoring (ROM; including standardized monitoring of treatment effect), monitoring of adverse psychotropic medication effects in psychiatric outpatients, including both somatic adverse effects (e.g. metabolic disturbances) and subjective adverse effects (e.g. sedation or sexual side effects) and medication reconciliation. A nurse conducts and coordinates general somatic screenings with each patient at first appointment and yearly thereafter. In addition, in the future, recommended monitoring of somatic adverse effects according to pre-specified protocols per psychotropic drug used will be added. Mental health care providers have immediate access to this up-to-date information. Given our experience regarding implementation of the MOPHAR program, we expected that the MOPHAR program is feasible and beneficial for patients in any MHS organisation.

In **chapter 6**, we assessed the feasibility of introducing the MOPHAR screening program at an outpatient clinic for bipolar disorders and the frequency of metabolic syndrome in this population after introduction of the MOPHAR program. We compared the frequencies of physical examinations and laboratory tests before (retrospectively) and after (prospectively) the active introduction of MOPHAR in adult patients from three locations of an outpatient clinic for bipolar disorders. The MOPHAR screening assessed the presence of metabolic syndrome according to the Adult Treatment Protocol III (ATP-III) criteria. We included 155 patients. Introduction of the MOPHAR screening was feasible and showed to be valuable; a median of 3.0 measurements (range 0-19) per patient was performed before introduction of MOPHAR, compared to a median of 24.0 measurements (range 3-24) afterwards ($p < 0.0001$). Metabolic syndrome was present in 62/116 patients (53.4%). In 61 of 62 (98.4%), this was not known before the introduction of MOPHAR. Of the patients with metabolic syndrome, 46.8% did not receive pharmacological treatment for metabolic syndrome symptoms. We concluded that introduction of a monitoring program largely improved knowledge regarding amongst others metabolic abnormalities.

In *part III*, we investigated somatic monitoring beyond the MOPHAR monitoring program, by evaluating the criteria for included parameters in MOPHAR and exploring potential new monitoring parameters.

In **chapter 7**, we meta-analysed the effects of different antidepressant classes and individual agents on the (absolute or heart-rate-corrected) QT/QTc-interval as compared with placebo, as well as the relative risks across antidepressants. We included 61 prospective clinical studies, involving more than 20,000 unique subjects. Pooled tricyclic antidepressants (TCAs) results were indicative of longer QT(c) than placebo (standardized mean difference (SMD) = 0.47; 95%CI: 0.04, 0.91), although none of the individual agents showed significant QT(c) prolongation. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) showed a small increase in QT(c) relative to placebo (SMD = 0.17; 95%CI: 0.08, 0.27). Of the individual SSRIs, only escitalopram significantly differed from placebo (SMD=



0.21; 95%CI: 0.10, 0.33). No significant differences in QT(c) prolongation were found for either the class of selective noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs; SMD = -0.01; 95%CI: -0.15, 0.13) or the individual antidepressants. Likewise, no significant differences in QT(c) prolongation were found for either the group of other antidepressants (SMD = 0.00; 95%CI: -0.04, 0.04; mianserine, reboxetine, trazodone, vilazodone and vortioxetine) or its individual agents. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs; phenelzine only) resulted in a shorter QT(c) than placebo (SMD = -0.60; 95%CI: -1.12, -0.09). Direct comparisons between antidepressants were in fewer patients and revealed significant QT(c)-prolongation for primarily TCAs versus other agents of the same or different classes. We conclude that, in therapeutic dose, TCAs have a moderate and SSRIs a small prolonging effect on QT(c) interval duration, whereas SNRIs, MAOIs or other antidepressants do not prolong the QT(c) interval. This information is important for clinicians to consider when prescribing antidepressants, especially in subjects already at risk for QT(c)-prolongation.

In **chapter 8**, we reviewed the criteria for electrocardiogram (ECG) monitoring based on the presence of risk factors for cardiac arrhythmias and sudden (cardiac) death during antidepressant use. Available guidelines for the management of QT(c)-prolongation emphasize that special attention should be given to high-risk patients. However, clinicians are in need of more concrete suggestions about how to select these patients for ECG monitoring. Currently, there is a lack of international and national guidelines or consensus documents with specific recommendations for ECG monitoring with antidepressant treatment. Therefore, based on a review of the literature, a Dutch multidisciplinary working group aimed to bridge this gap by developing a consensus statement regarding ECG monitoring before and during antidepressant use. We first reviewed the literature to identify the relative risks of various risk factors on cardiac arrhythmia and sudden (cardiac) death during antidepressant use. If evidence was insufficient, the opinion of the multidisciplinary experts was used to formulate recommendations. From the current literature, the contributions of various risk factors relative to each other could not be determined. Based on this review and additional expert opinion, we recommend ECG screening before and monitoring following the start of antidepressants with known or possible risk of torsade de pointes (TdP) according to CredibleMeds (citalopram, clomipramine, desipramine, escitalopram, imipramine, mirtazapine, nortriptyline, trimipramine and venlafaxine) in the presence of vulnerability to QTc-prolongation or ≥ 2 risk factors (age >65 years, female sex, concomitant use of a QTc-prolonging drug or concomitant use of a drug that influences the metabolism of the QTc-prolonging antidepressant, cardiac disease, excessive dosing and specific electrolyte disturbances). Future research should evaluate these recommendations in clinical practice.

In **chapter 9**, we investigated the *ABCB1* gene as a potential genetic pharmacokinetic parameter for response to the SSRI paroxetine and thus a potential new parameter in a monitoring program such as MOPHAR. We examined potential modification of the relation between paroxetine serum concentration (PSC) and serotonin transporter(SERT)-occupancy by single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *ABCB1* (or *MDR1*) gene, coding for

the P-glycoprotein efflux pump (P-gp), in patients with major depressive disorder (MDD). We also investigated the relation between *ABCB1* SNPs and clinical response. In this secondary analysis of the DELPHI trial and nested sub-study DELHPI-SPECT, patients had MDD and received paroxetine 20 mg/day. We measured PSC after 6 weeks. We quantified SERT-occupancy with SPECT imaging (n=38) and measured Hamilton Depression Rating Scale(HDRS17)-scores at baseline and after 6 weeks (n=81). We genotyped *ABCB1* at rs1045642 [3435C>T], rs1128503 [1236C>T], rs2032582 [2677G>T/A] and rs2235040 [2505G>A]. By modelling mean SERT-occupancy in an E_{max} nonlinear regression model with PSC, we found the rs1128503 and rs2032582 SNPs to modify the relation between PSC and SERT-occupancy in both our intention-to-treat and sensitivity analyses at the carriership level. However, we could not detect significant differences in clinical response between any of the genetic subgroups. We concluded that pharmacokinetic influences of the *ABCB1* rs1128503 and rs2032582 represent a potentially relevant pharmacogenetic mechanism to consider when evaluating SSRI efficacy. Future studies are needed to support the role of *ABCB1* genotyping for individualizing SSRI pharmacotherapy.

Finally, in **chapter 10**, we discussed topics that were relevant in one or more of the individual chapters of this thesis, namely (1) somatic screening at first appointment of patients at outpatient departments for psychiatry, (2) somatic monitoring during psychiatric outpatient treatment, (3) MOPHAR: somatic monitoring in a structured monitoring program, (4) perspectives for clinical practice and (5) perspectives for future research. The availability of important medical patient information such as medication use and monitoring measurements may be poor for many psychiatric outpatients. Implementation of a monitoring program guides the somatic monitoring care of these vulnerable patients and may ensure that most - if not all – monitoring measurements are performed and interventions on deviating test results can be initiated. The MOPHAR protocol is by no means definite or final but should be evaluated on a regular basis following further implementation and when new relevant evidence or guidelines become available. Nevertheless, a monitoring program such as MOPHAR provides the opportunity to improve patient safety and at the same time perform a variety of clinical studies that may directly translate to improvements of that same clinical practice. MOPHAR therefore is a vehicle for both improvement of clinical practice and clinical research in psychiatry. Since evidence of the benefits and best practices of somatic monitoring of psychiatric patients is scarce, the exploration of this field should continue.



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Patiënten met een ernstige psychische aandoening (EPA) hebben een 13-30 jaar kortere levensverwachting dan de algemene bevolking. Het grootste deel (ongeveer 60%) van deze verhoogde mortaliteit kan worden verklaard door somatische co-morbiditeiten zoals cardiovasculaire aandoeningen, voedings- en metabole ziekten en pijn. Verschillende factoren dragen mogelijk bij aan dit verhoogde risico op somatische morbiditeit en mortaliteit, zoals een ongezonde leeftijd en verminderde toegang tot gezondheidszorg, welke geassocieerd zijn met psychische ziekte. Daarnaast kan het gebruik van psychofarmaca de kwetsbaarheid van psychiatrische patiënten voor somatische complicaties veroorzaken of vergroten door het optreden van bijwerkingen. Deze bevindingen vragen om preventie, monitoring en behandeling van somatische co-morbiditeiten en bijwerkingen van psychofarmaca. In dit proefschrift, hebben we gefocust op monitoring, met als doel om somatische complicaties te voorkomen of in een vroeg stadium te detecteren. Hoewel de verwachte klinische relevantie van somatische monitoring bij EPA tot op zekere hoogte wordt erkend in een paar monitoringsrichtlijnen voor specifieke psychiatrische aandoeningen en (klassen) psychofarmaca, worden deze aanbevelingen mogelijk maar matig gevolgd in de dagelijkse klinische psychiatrische praktijk. Daarom is er een behoefte aan actieve ondersteuning om systematisch monitoring uit te voeren, aangezien de introductie van richtlijnen alleen onvoldoende lijkt te zijn voor opvolging ervan. De implementatie van een systematisch monitoringsprogramma zou een oplossing kunnen zijn voor deze problemen. Daarom was het primaire doel van dit proefschrift het onderzoeken van de behoefte aan, het ontwerpen van en de effecten na introductie van een gestructureerd somatisch monitoringsprogramma (MOPHAR) voor psychiatrische patiënten die een polikliniek van GGZ Drenthe bezoeken. De secundaire doelen waren het evalueren van de criteria voor geïnccludeerde parameters in MOPHAR en het exploreren van potentiële nieuwe monitoringsparameters.

In *deel 1*, hebben we het probleem gedefinieerd van het gebrek aan somatische monitoring (inclusief medicatieverificatie) op poliklinieken voor angst- en stemmingsstoornissen.

In **hoofdstuk 2** onderzochten we in hoeverre psychiaters een up-to-date medicatieoverzicht beschikbaar hebben voor behandelbeoordeling wanneer hun poliklinische patiënten hen bezoeken. We bepaalden cross-sectioneel het aantal discrepanties tussen het actuele medicatiegebruik, zoals vastgesteld door middel van medicatieverificatie met de patiënt, en het medicatieoverzicht van vier poliklinieken voor angst- en stemmingsstoornissen. Ter vergelijking, bepaalden we ook de discrepanties in de medicatieoverzichten van de huisartsen en openbare apotheken van dezelfde patiënten. Bovendien beoordeelde een expert panel de klinische relevantie van de discrepanties, door alle discrepanties te beoordelen op hun potentie om patiëntschade te veroorzaken. Van de 367 geïnccludeerde patiënten, had 94,8% minstens één discrepantie



in het medicatieoverzicht van de polikliniek, met een gemiddelde van 3,9 discrepanties per patiënt. De meeste discrepanties (74,5%) betroffen ontbrekende geneesmiddelen (geneesmiddelen die door de patiënt regelmatig worden ingenomen, maar die ontbraken op het medicatieoverzicht). Van alle discrepanties op de polikliniek, had 22,7% de potentie om matig tot ernstig ongemak of klinische achteruitgang te veroorzaken en bij deze discrepanties waren 49,3% van de patiënten betrokken. Zowel het totale aantal als het aantal klinisch relevante discrepanties was lager in de medicatieoverzichten van de huisartsen en apotheken. We concludeerden dan patiënten van poliklinieken voor angst- en stemmingsstoornissen een substantieel risico lopen op medicatiediscrepanties, die vaak klinisch relevant waren. Medicatieverificatie op poliklinieken psychiatrie is mogelijk onvoldoende en behoeft verbetering.

In hoofdstuk 3 hebben we in dezelfde populatie de beschikbaarheid van somatische monitoringsparameters bepaald in het medische patiëntendossier als tweede aspect van somatische monitoring. In ons retrospectieve onderzoek en cross-sectionele analyse, vonden we geen monitoringsgegevens bij 186 poliklinische patiënten (57,4%; mediane behandelduur 7,3 maanden, range 0,0-55,6). Het mediane aantal metingen per parameter per jaar was 0,31 (range 0,0-12,9) en de mediane tijd tot de eerste monitoringsmeting was 3,8 maanden (range 0,0-50,7). We concludeerden dat zowel een nulmeting bij intake als somatische monitoring tijdens de psychiatrische behandeling geen routine klinische praktijk is in poliklinische patiënten met angst- en stemmingsstoornissen. Monitoringspraktijken behoeven verbetering om bij poliklinische psychiatrische patiënten ongedetecteerde somatische complicaties te voorkomen.

In hoofdstuk 4 gebruikten we de *CYP450–2D6 (CYP2D6)* genotypering als voorbeeld om het belang van het delen van gegenereerde monitoringsdata te onderzoeken. De *CYP2D6* genotypering is waarschijnlijk de meest geaccepteerde toepassing van genotyperingen in de psychiatrische praktijk. Voor de keuze van het geneesmiddel en de dosis op basis van het *CYP2D6* fenotype zijn aanbevelingen beschikbaar die zijn ingebouwd in de Nederlandse medicatiebewakingssystemen voor artsen en apothekers. Wij bepaalden de beschikbaarheid van *CYP2D6* genotyperingsuitslagen in huisarts- en/ of apotheeksystemen en onderzochten de invloed daarvan op de dosering van *CYP2D6*-substraatpsychofarmaca. Voor 216 van de 1207 geschikte patiënten die gegenotypeerd waren voor *CYP2D6*, werden medicatieoverzichten verkregen. Genotyperingsuitslagen waren beschikbaar bij de huisarts voor 3,1% van de patiënten en bij de apotheek voor 5,9%. De gemiddelde dosis *CYP2D6*-substraatpsychofarmacon verschilde niet tussen de non-extensive metabolizer groepen en de extensive metabolizer groep (alle $p \geq 0,486$). We concludeerden dat waardevolle informatie voor het individualiseren van psychiatrische farmacotherapie op grote schaal verloren gaat en dat er de farmacotherapie niet wordt aangepast op basis van het fenotype zoals aanbevolen in de richtlijnen. Het overdragen van genotyperingsuitslagen naar andere zorgverleners zoals huisartsen en openbaar apothekers zou verbeterd moeten worden, om volledig gebruik te kunnen maken van de klinische voordelen van *CYP2D6* (en andere) genotyperingen.

In *deel II*, beschreven we de implementatie van het MOPHAR monitoringsprogramma en onderzochten de effecten van de introductie van dit programma bij GGZ Drenthe.

In **hoofdstuk 5** beschreven we het ontwerp en de methoden van het MOPHAR monitoringsprogramma, een mogelijke oplossing voor het gebrek aan systematische somatische monitoring. In Noord Nederland ontwikkelden we het innovatieve zorgpad 'Monitoring Outcomes of Psychiatric Pharmacotherapy (MOPHAR)'. MOPHAR wordt momenteel geïmplementeerd op alle poliklinieken van GGZ Drenthe. In dit programma, wordt somatische monitoring van poliklinische psychiatrische patiënten ingebouwd in de routine klinische praktijk. MOPHAR biedt de infrastructuur voor de implementatie van gestandaardiseerde Routine Outcome Monitoring (ROM; inclusief gestandaardiseerde monitoring van behandel-effect), monitoring van bijwerkingen van psychofarmaca bij poliklinische psychiatrische patiënten, inclusief zowel somatische bijwerkingen (bijvoorbeeld metabole ontregeling) en subjectieve bijwerkingen (bijvoorbeeld sedatie of seksuele bijwerkingen) en medicatieverificatie. Een verpleegkundige voert de algemene somatische screenings uit met elke patiënt bij intake en daarna jaarlijks en coördineert dat. Bovendien zal in de toekomst aanbevolen monitoring van somatische bijwerkingen volgens vooraf opgestelde protocollen per psychofarmacon dat gebruikt wordt hieraan worden toegevoegd. Behandelaren in de psychiatrie hebben onmiddellijk toegang tot deze up-to-date informatie. Gegeven onze ervaring met de implementatie van het MOPHAR programma, verwachtten we dat het MOPHAR programma haalbaar en voordelig is voor patiënten van alle geestelijke gezondheidszorgorganisaties.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we de haalbaarheid van het introduceren van het MOPHAR screeningsprogramma op een polikliniek voor bipolaire stoornissen en de frequentie van metabool syndroom in deze populatie na introductie van het MOPHAR programma. We vergeleken de frequenties van lichamelijk onderzoek en labuitslagen vóór (retrospectief) en na (prospectief) de actieve introductie van MOPHAR bij volwassen patiënten van drie locaties van een polikliniek voor bipolaire stoornissen. De MOPHAR screening bepaalde de aanwezigheid van metabool syndroom volgens de Adult Treatment Protocol III (ATP-III) criteria. We includeerden 155 patiënten. De introductie van de MOPHAR screening was haalbaar en bleek waardevol; een mediaan van 3.0 metingen (range 0-19) per patiënt werd uitgevoerd vóór introductie van MOPHAR, vergeleken met een mediaan van 24.0 (range 3-24) na introductie van MOPHAR ($p < 0.0001$). Metabool syndroom was aanwezig bij 62/116 patiënten (53,4%). In 61 van de 62 (98,4%), dit was niet bekend vóór de introductie van MOPHAR. Van de patiënten met metabool syndroom, werd 46,8% niet farmacologisch behandeld voor metabool syndroom symptomen. We concludeerden dat de introductie van een monitoring programma in grote mate de kennis over onder andere metabole afwijkingen verbeterde.



In *deel III*, onderzochten we somatische monitoring buiten de kaders van het huidige vastgestelde MOPHAR monitoringsprogramma, door de criteria van geïnccludeerde parameters te evalueren en potentiële nieuwe monitoringsparameters te exploreren.

In **hoofdstuk 7** voerden we een meta-analyse uit van de effecten van verschillende klassen antidepressiva en individuele middelen op de QT/QTc-interval (absoluut of gecorrigeerd voor hartfrequentie) vergeleken met placebo, naast de relatieve risico's van de antidepressiva onderling. We includeerde 61 prospectieve onderzoeken, met in totaal meer dan 20.000 unieke participanten. Gepoolde resultaten voor de tricyclische antidepressiva (TCA's) duiden op een langere QT(c) dan placebo (SMD = 0,47; 95%BI: 0,04 – 0,91), hoewel geen van de individuele middelen een significante QTc-verlenging lieten zien. De selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) toonden een kleine toename in QT(c) ten opzichte van placebo (SMD = 0,17; 95%CI: 0,08 – 0,27). Van de individuele SSRI's, verschilde alleen escitalopram significant van placebo (SMD= 0,21; 95%CI: 0,10 – 0,33). Er werden geen significante verschillen gevonden voor de groep selectieve noradrenaline heropnameremmers (SNRI's) of voor de individuele antidepressiva. Op dezelfde wijze waren geen significante verschillen in QT(c) gevonden voor de groep overige antidepressiva (SMD = 0.00; 95%BI: -0.04 - 0.04; mianserine, reboxetine, trazodon, vilazodon and vortioxetine) of de individuele middelen. Mono-amine oxidase remmers (MAO-remmers; alleen fenelzine) resulteerden in een kortere QT(c) dan placebo (SMD = -0,60; 95%CI: -1,12 - -0,09). Directe vergelijkingen tussen de antidepressiva onderling betroffen minder patiënten en lieten vooral voor TCA's versus andere antidepressiva een significante QT(c)-verlenging zien. We concluderen dat in therapeutische dosis de TCA's een matig en de SSRI's een klein verlengend effect hebben op de duur van het QT(c)-interval, terwijl de SNRI's, MAO-remmers of andere antidepressiva het QT(c)-interval niet verlengen. Het is belangrijk voor klinici om deze samenvatting in overweging te nemen bij het voorschrijven van antidepressiva, in het bijzonder bij patiënten die al kwetsbaar zijn voor QT(c)-verlenging.

In **hoofdstuk 8** beschouwden we de criteria voor monitoring van het electrocardiogram (ECG) gebaseerd op de aanwezigheid van risicofactoren voor hartritmestoornissen en acute (hart)dood gedurende antidepressivagebruik. Beschikbare richtlijnen voor het managen van QT(c)-verlenging benadrukken dat extra aandacht moet worden gegeven aan hoog-risico patiënten. Echter, klinici hebben behoefte aan meer concrete suggesties met betrekking tot hoe dergelijke patiënten geselecteerd zouden moeten worden voor ECG monitoring. Op dit moment is er een gebrek aan internationale en nationale richtlijnen of consensus documenten met specifieke aanbevelingen voor ECG monitoring bij antidepressivagebruik. Daarom beoogde een multidisciplinaire werkgroep om dit gat te overbruggen door, gebaseerd op literatuuronderzoek, een consensusuitspraak op te stellen over ECG monitoring voorafgaand aan en tijdens antidepressivagebruik. Eerst voerden we literatuuronderzoek uit om de relatieve risico's van verschillende risicofactoren op hartritmestoornissen en acute (hart)dood tijdens antidepressivagebruik vast te stellen. Wanneer het bewijs ontoereikend was, werd de expertopinie van de multidisciplinaire

experts gebruik om aanbevelingen te formuleren. Uit de beschikbare literatuur, konden de relatieve bijdragen van de verschillende risicofactoren niet worden bepaald. Gebaseerd op het literatuuronderzoek en aangevuld met expertopinie, bevelen wij ECG screening aan voorafgaand aan en monitoring na de start van antidepressiva met een bekend of mogelijk risico op torsade de pointes (TdP) volgens CredibleMeds (citalopram, clomipramine, desipramine, escitalopram, imipramine, mirtazapine, nortriptyline, trimipramine en venlafaxine) bij kwetsbaarheid voor QTc-verlenging of aanwezigheid van ≥ 2 risicofactoren (leeftijd >65 jaar, vrouwelijk geslacht, gelijktijdig gebruik van een QTc-verlengend geneesmiddel of gelijktijdig gebruik van een geneesmiddel dat het metabolisme van het QTc-verlengende antidepressivum beïnvloedt, hartziekte, overmatige dosering en specifieke elektrolytafwijkingen). Toekomstig onderzoek zou deze aanbevelingen moeten evalueren in de klinische praktijk.

In **hoofdstuk 9** onderzochten we het *ABCB1* gen als potentiële genetische farmacokinetische parameter voor respons op de SSRI paroxetine en dus als potentiële nieuwe parameter in een monitoringsprogramma zoals MOPHAR. We onderzochten eventuele modificatie van de relatie tussen paroxetine serum concentratie (PSC) en serotonine transporter(SERT)-bezetting door single nucleotide polymorfismes (SNP's) van het *ABCB1* (of *MDR1*) gen, dat codeert voor de P-glycoproteïne effluxpomp (P-gp) in patiënten met een depressieve stoornis. We onderzochten ook de relatie tussen *ABCB1* SNP's en klinische respons. In deze secundaire analyse van het DELPHI onderzoek en het genestelde subonderzoek DELPHI-SPECT, hadden patiënten een depressieve stoornis en kregen 20 mg paroxetine per dag. We maten PSC na 6 weken. We kwantificeerden SERT-bezetting met SPECT beeldvorming (n=38) en maten de Hamilton Depression Rating Scale(HDRS17)-scores op baseline en na 6 weken (n=81). We genotypeerden *ABCB1* op rs1045642 [3435C>T], rs1128503 [1236C>T], rs2032582 [2677G>T/A] en rs2235040 [2505G>A]. Door de gemiddelde SERT-bezetting te modelleren in een E_{max} non-lineaire regressiemodel met PSC, vonden we dat de rs1128503 en rs2032582 SNP's de relatie tussen PSC en SERT-bezetting modificeerden in zowel onze intention-to-treat- en sensitiviteitsanalyses op dragerschapniveau. Echter, wij konden geen significante verschillen in klinische repons detecteren tussen de verschillende genetische subgroepen. We concludeerden dat farmacokinetische invloeden van de *ABCB1* rs1128503 en rs2032582 een mogelijk relevant farmacogenetisch mechanisme zijn om in beschouwing te nemen wanneer SSRI werkzaamheid wordt geevalueerd. Toekomstige onderzoeken zijn nodig om de rol van *ABCB1* genotyperingen voor het individualiseren van SSRI farmacotherapie te ondersteunen.

Tenslotte, in **hoofdstuk 10**, bediscussieerden we onderwerpen die relevant waren in een of meer individuele hoofdstukken van dit proefschrift, namelijk (1) somatische screening bij intake van patiënten op poliklinieken psychiatrie, (2) somatische monitoring gedurende de poliklinische psychiatrische behandeling, (3) MOPHAR: somatische monitoring in een gestructureerd monitoringsprogramma, (4) perspectieven voor



de klinische praktijk en (5) perspectieven voor toekomstig onderzoek. De beschikbaarheid van belangrijke medische patiëntinformatie zoals medicatiegebruik en monitoringsmetingen zijn mogelijk matig voor veel poliklinische psychiatrische patiënten. De implementatie van een monitoringsprogramma stuurt de somatische monitoringszorg voor deze kwetsbare patiënten en zou kunnen zekerstellen dat de meeste, zo niet alle, monitoringsmetingen worden uitgevoerd en interventies op afwijkende uitslagen worden geïnitieerd. Het MOPHAR protocol is niet definitief of af, maar zou regelmatig moeten worden geëvalueerd in navolging van verdere implementatie en wanneer nieuwe relevante onderzoeksresultaten of richtlijnen beschikbaar komen. Desalniettemin, een monitoringsprogramma als MOPHAR biedt de kans om de patiëntveiligheid te verbeteren en tegelijkertijd verschillende klinische onderzoeken uit te voeren die direct vertaald kunnen worden naar verbeteringen in diezelfde klinische praktijk. MOPHAR is daarom een instrument voor zowel verbetering van de klinische praktijk als het klinisch onderzoek binnen de psychiatrie. Aangezien bewijs voor de voordelen en 'best practices' van somatische monitoring van psychiatrische patiënten schaars is, zou het exploreren van dit veld gecontinueerd moeten worden.

LIST OF CO-AUTHORS

Below are all co-authors of the work presented in this thesis, in alphabetical order, with the affiliation(s) at the time the research was conducted.

T.Y. Jérôme Appeldoorn

Department of Clinical Pharmacy, Wilhelmina Hospital Assen, Assen, The Netherlands

Johan Arends

Mental Health Services Drenthe, Assen, The Netherlands

P. Rob Bakker

Psychiatric Centre GGz Centraal, Amersfoort, The Netherlands.

Department of Psychiatry and Psychology, Maastricht University Medical Centre, South Limburg Mental Health and Teaching Network, Maastricht, The Netherlands.

Tom K. Birkenhäger

Department of Psychiatry, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), University of Antwerp, Belgium

Richard Bruggeman

University of Groningen, University Medical Centre Groningen, University Centre for Psychiatry, Rob Giel Research Centre, Groningen, The Netherlands.



Daniëlle C. Cath

Mental Health Services Drenthe, Assen, The Netherlands

Bennard Doornbos

Mental Health Services Drenthe, Assen, The Netherlands

Mascha M. Groothedde-Kuyvenhoven

Department of Clinical Pharmacy, Deventer Hospital, Deventer, The Netherlands

Rob M. Kok

Department of Old Age Psychiatry, Parnassia Psychiatric Institute, The Hague, The Netherlands

Kees Kramers

Department of Internal Medicine, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands

ADDENDUM

Diny Muis

Mental Health Services Drenthe, Assen, The Netherlands

Hans Mulder

Department of Clinical Pharmacy, Wilhelmina Hospital Assen, Assen, The Netherlands

Mental Health Services Drenthe, Assen, The Netherlands

Pascal C.C. Raats

Mental Health Services Drenthe, Assen, The Netherlands

Arne J. Risselada

Department of Clinical Pharmacy, Wilhelmina Hospital Assen, Assen, The Netherlands

Eric N. van Roon

Department of Pharmacy, Unit of Pharmacotherapy, -Epidemiology & -Economics, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, Medical Centre Leeuwarden, Leeuwarden, The Netherlands

Henricus G. Ruhé

Department of Psychiatry, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Interdisciplinary Centre for Psychopathology and Emotion regulation, Groningen, The Netherlands

Department of Psychiatry, Warneford Hospital, University of Oxford, United Kingdom

Department of Psychiatry, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands

Ron H.N. van Schaik

Department of Clinical Chemistry, Erasmus University Medical Centre Rotterdam, The Netherlands

Aart H. Schene

Department of Psychiatry, Radboud University and Radboud University Medical Centre Nijmegen, The Netherlands

Robert A. Schoevers

Department of Psychiatry, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Interdisciplinary Centre for Psychopathology and Emotion regulation, Groningen, The Netherlands

Adrie Seldenrijk

Department of Psychiatry, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Interdisciplinary Centre for Psychopathology and Emotion regulation, Groningen, The Netherlands

Department of Research & Innovation, Amsterdam, GGZ InGeest, The Netherlands

Department of Psychiatry, EMGO+/Amsterdam Public Health research institute, VU University Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands

Wim Verbeeck

ADHD and Autism Circuit, Vincent van Gogh Institute for Psychiatry, Venray, the Netherlands

Department of Pharmacology and Toxicology, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands

Mirjam Westra

Department of Psychiatry, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Interdisciplinary Centre for Psychopathology and Emotion regulation, Groningen, The Netherlands

Frederik W. Wilmink

Department of Psychiatry, Wilhelmina Hospital Assen, Assen, The Netherlands



DANKWOORD

Na alle inspanningen om de voorgaande wetenschappelijke hoofdstukken tot een goed einde te brengen, wil ik graag dankzeggen aan alle mensen die op welke manier dan ook een bijdrage hebben geleverd aan dit proefschrift. Het was fijn om samen te werken met, en te leren van, vele mensen met grote kennis en kunde. Kon minder, zouden Groningers zeggen. Het schenkt mij genoeg te beseffen dat het dankwoord traditioneel een groot aantal lezers trekt, zodat de genoemde personen de aandacht krijgen die ze verdienen.

Allereerst wil ik graag mijn eerste promotor prof.dr. Eric van Roon bedanken. Beste Eric, wat een geluk voor mij dat jij als kersverse hoogleraar betrokken wilde zijn bij mijn promotieonderzoek. Jij bewaarde, met jouw goede didactische methoden, steeds het overzicht en de structuur in artikelen en overleggen. Je scheidt een goed voorbeeld door op het juiste moment even afstand te nemen en te controleren of we nog steeds onze primaire vraag beantwoorden en de beoogde boodschap uitdragen. Het was fijn om zo van je te leren en samen te werken.

Dan mijn tweede promotor, prof.dr. Robert Schoevers. Beste Robert, hoewel jouw begeleidende rol zich in de achtergrond afspeelde, heb je het concept MOPHAR mede mogelijk gemaakt en bracht jouw commentaar op de artikelen regelmatig aanvullende accenten of interessante referenties. Ik wil je daarvoor hartelijk bedanken.

Één van mijn twee copromotoren was Hans Mulder. Beste Hans, jou leerde ik kennen tijdens mijn stage in de ziekenhuisapotheek van het Wilhelmina Ziekenhuis in Assen. Ik herinner me nog goed mijn verrassing toen je mij dit promotietraject rondom MOPHAR aanbood. Jij hebt het MOPHAR concept bedacht en ik vond het een eer om aan de implementatie ervan mee te mogen werken. Met name jouw praktijkgerichte instelling bij het doen van onderzoek, spreekt mij nog steeds erg aan. Nu ik van baan gewisseld ben, begin ik me langzaam pas echt te beseffen wat ik allemaal geleerd heb van het opzetten van MOPHAR, het uitwerken van de onderzoeken voor mijn proefschrift, de artikelen die ik mocht schrijven voor het nascholingsblad *Psyfar*, de combinatie met de dagdiensten als apotheker voor het ziekenhuis en de externe instellingen en van jou als manager. Ik ben me er terdege van bewust dat dit een uniek traject was en ik ben je dankbaar dat ik deze fantastische kans heb gekregen. Het was fijn om regelmatig met jou te kunnen sparren over allerlei ideeën, hobbels of psychofarmacologie vraagstukken, terwijl je me tegelijkertijd de ruimte en het vertrouwen gaf om dingen zelfstandig en op mijn manier te doen. Ik wil je ontzettend bedanken voor je persoonlijke begeleiding.

Mijn andere copromotor was dr. Eric Ruhé. Beste Eric, jouw tomeloze enthousiasme en ambitie werkt aanstekelijk. Jij had vanaf het begin de grootste plannen voor MOPHAR en hoewel we met onze ambitieuze plannen wel eens ingehaald werden door de

praktijk, liet jij je daardoor nooit uit het veld slaan om steeds het maximale uit elke kans te halen. Ik maakte graag gebruik van jouw grote epidemiologische kennis, bij mijn onderzoeken – met name het ABCB1-SERT- onderzoek uit hoofdstuk 9 – en voor mijn eigen opleiding tot epidemioloog B. Ik vind het bewonderenswaardig hoe jij ogenschijnlijk zonder enige moeite de mooiste wetenschappelijke zinnen uit je mouw schudt. Hoewel ik in het begin wel eens schrok van de hoeveelheid voorgestelde aanpassingen aan manuscripten, zag ik al gauw dat niet alleen de manuscripten er duidelijk door verbeterden maar ook mijn eigen schrijfvaardigheid.

De leden van de Beoordelingscommissie: prof.dr. Toine Egberts, prof.dr. Marc de Hert en prof.dr. Richard Oude Voshaar, wil ik bedanken voor hun beoordeling van dit proefschrift.

De introductie van MOPHAR en mijn promotietraject zijn voor het grootste deel gefinancierd door GGZ Drenthe. Ik wil de directie van GGZ Drenthe hartelijk bedanken voor het vertrouwen en de geboden mogelijkheden.

MOPHAR was binnen GGZ Drenthe niet gekomen tot waar het nu is zonder een aantal belangrijke medewerkers. Diny Muis, toen jij als projectmanager en tijdelijk als teamleider op de polikliniek Bipolaire Stoornissen aansloot, kwam MOPHAR pas echt van de grond. Met jouw kennis van de organisatie en de mensen, was jij de aangewezen persoon om een aantal taken van mij over te nemen om MOPHAR verder te kunnen brengen. Bedankt voor jouw enthousiasme en inzet om het MOPHAR-virus verder te verspreiden.

Bennard Doornbos, jij zag als psychiater vanaf de eerste kennismaking het nut en de noodzaak van MOPHAR in. Bedankt voor je inzet om MOPHAR in jouw polikliniekteam te laten draaien en steeds verbeterpunten aan te dragen. Door jouw bevolgen presentaties van jouw ervaringen met MOPHAR voor collega-psychiaters heb je veel meer draagvlak gecreëerd dan ik ooit had kunnen doen.

Beste Marleen Scherpen-Arling en Frans de Bot, jullie deelden als verpleegkundig specialist het geloof in MOPHAR als onderdeel van de behandeling van jullie patiënten in de basisGGZ bij Bipolaire Stoornissen met de rest van het team. Bedankt voor jullie inzet, ook voor de scholing van de MOPHAR verpleegkundigen, en jullie enthousiasme.

Halverwege mijn tijd bij MOPHAR sloot ook Daniëlle Cath, als nieuwe A-opleider en psychiater bij GGZ Drenthe, aan. Daniëlle, bedankt voor je enthousiasme en je plannen voor MOPHAR; dankzij jou is MOPHAR verder uitgebreid naar de polikliniek Planbare Psychiatrie en zal het blijven groeien en verbeteren.

Alle verpleegkundigen die samen met Diny MOPHAR screenings hebben opgezet binnen hun poli wil ik bedanken voor hun inzet en ideeën. Vooral Nicolet Brinkman, Klaasje Reurink en Marieanne Rasker hebben veel geduld en flexibiliteit getoond bij de allereerste implementatie van MOPHAR op de polikliniek Bipolaire Stoornissen. Bedankt daarvoor, zonder jullie was het niet gelukt.

De secretariaatmedewerkers wil ik bedanken voor hun inzet voor de eerste cruciale stap in het proces van patiënten includeren in MOPHAR: het inplannen van de afspraken. Bovendien heeft een aantal secretaresses een belangrijke rol gespeeld bij het vragen van patiënten voor het discrepantie- en het monitoringsonderzoek in de hoofdstukken 2 en 3.

Daarnaast wil ik graag de volgende (oud-)medewerkers van GGZ Drenthe bedanken voor hun bijdrage aan het verspreiden en verbeteren van MOPHAR gedurende mijn promotietraject: Johan Arends, Jos Grootveld, Annet van Klinken en Frank Woonings.

Mijn werkplek bevond zich in de ziekenhuisapotheek van het Wilhelmina Ziekenhuis Assen. Ik werkte echter, op mijn dagdiensten en enkele andere taken na, aan onderzoek dat zich bijna helemaal buiten de apotheek afspeelde. Ik heb de interesse van medewerkers van de apotheek daarom altijd erg gewaardeerd. Bovendien was er een prettige werksfeer binnen de apotheek, een soort 'thuisgevoel' dat ik direct weer bemerkte toen ik laatst even op bezoek was. Heel bijzonder.

De transferassistentes wil ik in het bijzonder bedanken voor het snelle toesturen van de vele medicatieoverzichten voor het discrepantieonderzoek in hoofdstuk 2.

Mijn directe (oud-)collega's Arne, Aukje, Eugenie, Elsbeth, Hans, Henrike, Jérôme, Jurriaan, Mariët - rust in vrede -, Marjan, Leonie, Lous, Rien, Samman, Sanne en Yvonne wil ik graag bedanken voor hun interesse, gezelligheid en hun bereidheid om mij te helpen de farmacie van het ziekenhuis en de externe instellingen te leren kennen.

Arne, de gesprekken op onze gemeenschappelijke kamer over wetenschap, klinische praktijk maar ook over onderwerpen daarbuiten waren zeer stimulerend. Ik kon niet anders dan accepteren dat daartegenover regelmatig een halve hartverzakking stond (gevolgd door een lachsalvo) als jij me weer eens bewust liet schrikken. Ik vind het bijzonder leuk dat je opponeert tijdens de verdediging en kijk voorzichtig uit naar de speech die avond waarvoor je al jarenlang voorbereidingen treft.

Yvonne, wat een bemoediging dat ik je dag zo goed kon maken door mijn bericht dat ik bij jullie zou komen werken. Mijn blijdschap en eventuele frustraties vonden bij jou altijd gehoor en een klankbord. Ik mis onze 'even bijpraten'-momentjes op onze gezamenlijke dagen op de kamer.

Het secretariaat van José en Jelanda wil ik bedanken voor het inplannen van alle afspraken. Ik besef dat het soms schijnbaar onmogelijke opdrachten waren, maar het is jullie steeds gelukt.

De MOPHAR database is gedurende mijn promotietraject gebouwd en onderhouden door RoQua in opdracht van het Rob Giel Onderzoekscentrum (RGOc) onder leiding van Richard Bruggeman. Beste Inge ten Vaarwerk, bedankt voor je adviezen bij het ontwerpen van de vragenlijsten voor MOPHAR en het inbouwen ervan in RoQua. Ellen Visser, als data-analist heb jij mij veel geleerd over het beheer en verwerken van data voor gebruik voor wetenschappelijk onderzoek. Ik wil je bedanken voor onze leerzame afspraken op

jouw kantoor en jouw inzet om mij uit de veelheid aan gegevens de benodigde MOPHAR-data aan te leveren.

Ik had nooit zoveel patiënten kunnen includeren of zoveel data kunnen analyseren voor het discrepantie- en het monitoringsonderzoek in de hoofdstukken 2 en 3, het onderzoek naar de overdracht van CYP2D6 genotyperingsuitslagen in hoofdstuk 4, de systematische review en meta-analyse in hoofdstuk 7 en het onderzoek naar ABCB1 polymorfismes, SERT bezetting en klinische uitkomsten in hoofdstuk 9 zonder de hulp van een aantal studenten, vakantiemedewerkers en een psychiater in opleiding. Beste Casper, Claartje, Eline, Ellen, Hannah, Herman, Ikrame, Jérôme, Milou, Pascal, Rabab en Tamanna: bedankt voor jullie inzet en nieuwe inzichten. Het was me een genoegen om jullie te begeleiden en te ondersteunen bij jullie werk aan jullie en mijn (deel)onderzoeken. Ik wens jullie veel succes in jullie verdere carrières.

De monitoringsprotocollen zijn een cruciaal onderdeel van MOPHAR. Ze zijn opgesteld door een werkgroep bestaande uit – naast Hans Mulder en mijzelf - afgevaardigde psychiaters van de GGZ instellingen vertegenwoordigd in het Noord Nederlands Netwerk voor Stemming en Angst en klinisch chemicus Niels Jonker. Ik wil de leden van deze werkgroep bedanken voor hun ingebrachte kennis en ervaring.



De leden van de werkgroep Antidepressiva van de Generieke Module Bijwerkingen door Geneesmiddelen bij Psychiatrische aandoeningen wil ik bedanken voor hun ten toon gespreide expertise. De werkgroepbijeenkomsten hebben geleid tot consensus aanbevelingen voor ECG monitoring bij antidepressivagebruik zoals te lezen in hoofdstuk 8, op basis van de literatuursearch die ik samen met GZ-psycholoog en post-doc Adrie Seldenrijk uitvoerde, en in de Generieke Module Bijwerkingen door Geneesmiddelen bij Psychiatrische aandoeningen. Adrie, bedankt voor je samenwerking voor de werkgroep Antidepressiva en de systematische review en meta-analyse voor hoofdstuk 7. Inmiddels zijn uit dit project twee publicaties en één nog te publiceren manuscript uit voortgekomen en daar mogen we trots op zijn denk ik.

Niels Jonker en Laurens-Jan Jellema van klinisch chemisch laboratorium Certe wil ik graag bedanken voor hun bijdragen aan de praktische implementatie van de laboratoriumtesten voor MOPHAR. Niels, jouw inbreng in de werkgroep voor de monitoringsprotocollen heeft mij inzichten in de klinische chemie verschaft waar ik nog steeds profijt van heb. Laurens-Jan, het dedicated labformulier heeft belangrijke vereenvoudiging en borging in het proces van de MOPHAR screenings gebracht.

Truus van Ittersum van Research Institute SHARE van het UMCG wil ik graag bedanken voor haar onmisbare hulp bij de zoekstrategie voor de systematische review in hoofdstuk 7.

Analisten Bjorn en Samira onder leiding van prof.dr. Ron van Schaik van de afdeling Klinische Chemie van het Erasmus MC in Rotterdam wil ik bedanken voor het uitvoeren van de ABCB1 genotyperingen voor hoofdstuk 9.

Alle co-auteurs wil ik graag bedanken voor hun bijdrages aan en waardevolle commentaren op de manuscripten.

Als externe promovendus speelden mijn werkdagen en onderzoek zich vrijwel volledig af buiten de twee vakgroepen waaraan ik gelieerd was. Ik wil de basiseenheid FarmacoTherapie, -Epidemiologie en -Economie van de Rijksuniversiteit Groningen graag bedanken voor mijn jaarlijkse mogelijkheid om mijn onderzoek te presenteren op één van de wekelijkse onderzoeksbesprekingen. Ik wil het secretariaat van de afdeling Psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) graag bedanken voor het inplannen van de afspraken van het promotieteam.

Gina Doedens, als toenmalige uitgever van Uitgeverij Prelum, wil ik graag bedanken voor haar aanbod om de figuren 1 en 2 uit de inleiding en discussie professioneel op te laten maken. Sandra van Wingerden van Grafisch Buro van Erkelens wil ik bedanken voor de vormgeving. Ik vind beide figuren erg mooi geworden.

Buiten werk heb ik veel interesse en steun ontvangen van vrienden en familie.

Lieve oud-huisgenoten van Huisje Bij Het Sluisje, lieve Anne, Naomi, Remon, Roy, Sander en Yannick; we zien elkaar niet vaak, maar het is fijn om af en toe een avondje als vanouds te huilen van het lachen bij een heerlijk hapje en drankje.

Lieve Gwen, wij gingen ongeveer gelijk op met onze promotietrajecten en dat bracht veel herkenning in gesprek bij onze regelmatige vrijdagavondborreltjes. Bedankt voor je interesse en vriendschap. Inmiddels zet jij dankzij een prestigieuze Rubiconbeurs je onderzoek voor in Melbourne, Australië. Ik wens je daar heel veel succes en plezier.

Terwijl de meeste vrienden uit mijn studietijd Groningen verlieten, vond ik gezelligheid en maatschappelijke betrokkenheid bij LEO-club Groningen Stad. Lieve LEO's, bedankt voor twee mooie jaren en ga vooral door met de goede acties om de samenleving een stukje mooier te maken!

Op mijn vrije vrijdagmiddag sprak ik tijdens mijn promotietraject vaak af met mijn 'maatje' Ellen, die ik leerde kennen via Humanitas. Ellen, bedankt voor je gezelligheid bij het zwemmen, boodschappen doen, koken of bakken, puzzelen of klusjes doen in huis. Het was goed voor mij om met jou te onthaasten en leerzaam om de wereld door jouw ogen te zien.



Lieve clubbies, alweer de tweede promotie van onze jaarclub. Bedankt voor jullie interesse in wat ik, op het laatst nog als enige van ons in het hoge noorden, uitvoerde. Mijn verdediging als laatste wapenfeit in Groningen voelt voor onze jaarclub misschien toch ook een beetje als een afscheid van Groningen, waar het allemaal begon. Onze levens ontwikkelden zich steeds verder, maar ik waardeer het dat we nog regelmatig aan onze drukte van alledag kunnen ontsnappen voor een middagje 'spelen' of een avondje bijkletsen. Op deze plek wil ik in het bijzonder Bianca bedanken voor haar praktische tips en tricks ten aanzien van mijn promotietraject. Wij deden lange tijd met z'n tweeën vanuit Groningen onderzoek. Iets eerder dan ik had jij het kunstje van promoveren geklaard; het was fijn om te kunnen sparren over zowel de wetenschappelijke als de organisatorische kant van het promotietraject (maar ook over van alles en nog wat daarbuiten).

Lieve Joost en Esther, lieve nerds, jullie hebben mij de hele weg vanaf de studie tot aan nu, zij het op afstand, op de voet gevolgd. Het is heerlijk om terug te kunnen vallen op vrienden die weten waar je mee bezig bent en dus je frustraties en je geluksmomentjes van je promotietraject goed kunnen ontvangen. Daarom vind ik het een fijn idee dat jullie als mijn paranimfen naast en achter mij staan tijdens mijn verdediging. Ik hoop dat er nog vele volwassen culinaire/BBQ/wijnproef/borrelplank avondjes volgen, met of zonder spelletjes.

&

Mijn schoonfamilie, Ron en Marjo, Koen en Esther en Luuk en Else; bedankt voor jullie interesse in mijn promotietraject. Ik heb me steeds gesterkt gevoeld door jullie zichtbare trots. Af en toe met jullie een voetbalwedstrijd bekijken bracht een fijne afwisseling tijdens mijn promotietraject. Koen, jou wil ik in het bijzonder graag bedanken voor je ontwerpen voor de voorkant van mijn proefschrift. Ik vind het erg mooi geworden.

Mijn zus Ester en haar vriend Jurriaan, bedankt voor jullie interesse. Ik vind het heel gezellig dat we nu zoveel dichter bij jullie wonen. En ik ben ontzettend benieuwd naar mijn eerste kleine neefje!

Mijn ouders ben ik dankbaar voor mijn opvoeding met de eerste aanzetten voor de opleiding tot zelfstandig onderzoeker: zij leerden mij om zelf met een gezonde dosis nieuwsgierigheid, verwondering en assertiviteit de wereld tegemoet te treden. Pap, ik weet nog dat jij al voorspelde dat ik zou gaan promoveren, toen ik daar zelf nog niet zo zeker van was. Je hebt toch gelijk gekregen. Mam, ik vind het heel bijzonder dat ik in jouw voetsporen mag treden voor wat betreft het promoveren. Lieve pap en mam, bedankt voor de mogelijkheden die jullie me geboden hebben om te studeren in binnen- en buitenland en voor jullie aanmoedigingen om steeds het beste uit mezelf te halen.

Lieve Daan, het voelde heel vertrouwd dat jij mijn leven binnenwandelde. Je was helemaal voorbereid op momenten van de door jouw genoemde PS (promotiestress) en steekt je

trots niet onder stoelen of banken. Bedankt voor je relativiseringsvermogen, waardoor ik meer ontspanning vind en waarvan ik ook probeer te leren. Ik ben je heel dankbaar dat je met mij wilde verhuizen naar Rotterdam voor mijn opleidingsplek tot ziekenhuisapotheker. Ik geniet met volle teugen van ons leven samen.



PUBLICATIONS RELATED TO THIS THESIS

Simoons M., Pot H.J., van Roon E.N., Ruhé H.G., Mulder H. Monitoren van bijwerkingen bij gebruik van antidepressiva. *Psyfar* 2014; 9(2):10-18.

Simoons M., Risselada A.J. Medicamenteuze interventies bij gewichtstoename door antipsychoticagebruik. Een update. *Psyfar* 2015; 10(1):42-52.

Simoons M. Depressie als bijwerking van somatische geneesmiddelen. *Psyfar* 2015; 10(4): 43-52.

Simoons M. Depressie als bijwerking van somatische geneesmiddelen (duplicate publication). *MFM* 2016; 19(2):13-22.

Simoons M., Mulder H. Multidisciplinaire richtlijn Somatische screening bij patiënten met een EPA. *Psyfar* 2016; 11(4):9-17.

Simoons M., Risselada A.J. Medicamenteuze interventies bij gewichtstoename door antipsychoticagebruik. *Psyfar vs* 2017; 2(1):37-44.

Simoons M., Mulder H., Risselada A.J., Wilmink F.W., Schoevers R.A., Ruhé H.G., van Roon E.N. Risico's en klinische relevantie van medicatiediscrepanties op poliklinieken voor angst- en stemmingsstoornissen (abridged duplicate publication). *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*. 2017; 2:a1644.

Simoons M., Medicatiediscrepanties op poliklinieken voor angst- en stemmingsstoornissen vormen probleem (abridged duplicate publication). *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2017; 59(6):377-378.

Simoons M., Mulder H., Schoevers R.A., Ruhé H.G., van Roon E.N. Overdracht van CYP2D6-genotyperingsuitslagen naar huisarts en openbare apotheek (abridged duplicate publication). *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek* 2017; 2:a1654.

Simoons M. Depressie als bijwerking van somatische geneesmiddelen (adjusted duplicate publication). *Psyfar vs* 2018; 3(1):16-23.

Mulder H., **Simoons M.**, Seldenrijk A., Bakker P.R., Ruhé H.G. Monitoring van het ECG gedurende het gebruik van antidepressiva: een product uit de Generieke module Bijwerkingen. *Psyfar* 2018; 13(3):49-54.

Simoons M., Seldenrijk A., Mulder H., van Roon E.N., Bakker R., Ruhé H.G. Authors' Response to Brailion's Comment on: "Limited Evidence for Risk Factors for Proarrhythmia and Sudden Cardiac Death in Patients Using Antidepressants: Dutch Consensus on ECG Monitoring". *Drug Safety* 2018; doi: 10.1007/s40264-018-0716-5 (Epublished ahead of print).

PUBLICATIONS RESEARCH INSTITUTE SHARE

This thesis is published within the **Research Institute SHARE** (Science in Healthy Ageing and healthcaRE) of the University Medical Center Groningen / University of Groningen.

Further information regarding the institute and its research can be obtained from our internet site: <http://www.share.umcg.nl/>

More recent theses can be found in the list below ((co-) supervisors are between brackets).

2018

Wijhe M van

The public health impact of vaccination programmes in the Netherlands; a historical analysis of mortality, morbidity, and costs
(*prof MJ Postma, prof J Wallinga*)

Nanninga M

Children and adolescents' enrolment in psychosocial care: determinants, expected barriers, and outcomes
(*prof SA Reijneveld, prof EJ Knorth, dr DEMC Jansen*)

Pérez Fortis A

Supportive care needs and psychological complaints among Mexican breast cancer patients
(*prof AV Ranchor, prof JJ Sánchez Sosa, dr MJ Schroevers, dr J Fleer*)

Müller F

Cancer-related fatigue in a couples' context; the role of daily cognitions and partner behaviors
(*prof M Hagedoorn, dr M Tuinman*)

Perehudoff K

The right to health as the basis for universal access to essential medicines
(*prof HV Hogerzeil, prof BCA Toebes*)

Miranda Azevedo R de

Shades of blue; an epidemiological investigation of depressive symptom dimensions and the association with cardiovascular disease
(*prof P de Jonge, dr AM Roest*)

Pang C

Computational methods for data discovery, harmonization and integration; using lexical and semantic matching with an application to biobanking phenotypes
(*prof MA Swertz, prof JL Hillege*)

Arifin B

Distress and health-related quality of life in Indonesian Type 2 diabetes mellitus outpatients
(*prof MJ Postma, dr PJM Krabbe, dr J Atthobari*)



Zakiyah N

Women's health from a global economic perspective
(*prof MJ Postma, dr ADI van Asselt*)

Metting EI

Development of patient centered management of asthma and COPD in primary care
(*prof T van der Molen, prof R Sanderman, dr JWH Kocks*)

Scheffers WJ

Body experience in patients with mental disorders
(*prof RA Schoevers, dr JT van Busschbach, dr MAJ van Duijn*)

Suhoyo Y

Feedback during clerkships: the role of culture
(*prof JBM Kuks, prof J Cohen-Schotanus, dr J Schönrock-Adema*)

Kikkert LHJ

Gait characteristics as indicators of cognitive impairment in geriatric patients
(*prof T Hortobagyi, dr CJ Lamoth, dr N Vuillerme*)

Veen HC van der

Articulation issues in total hip arthroplasty
(*prof SK Bulstra, dr JJAM van Raay, dr IHF Reininga, dr I van den Akker-Scheek*)



Elsenburg LK

Adverse life events and overweight in childhood, adolescence and young adulthood
(*prof AC Liefbroer, dr N Smidt*)

Becking K

Inflammatory matters; exploring the underlying pathophysiology of unipolar and bipolar disorder
(*prof RA Schoevers, dr BCM Haarman*)

't Hoen EFM

Practical applications of the flexibilities of the agreement on trade-related aspects of intellectual property rights; lessons beyond HIV for access to new essential medicines
(*prof HV Hogerzeil, prof BCA Toebes*)

Stojanovska V

Fetal programming in pregnancy-associated disorders; studies in novel preclinical models
(*prof SA Scherjon, dr T Plösch*)

For more 2018 and earlier theses visit our website