

University of Groningen

Laveren tussen aanname en bewijs

Nolen, W.A.

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:

2004

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

Citation for published version (APA):

Nolen, W. A. (2004). *Laveren tussen aanname en bewijs*. s.n.

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.

'Laveren tussen aanname en bewijs'

Rede

Uitgesproken bij de aanvaarding
van het ambt van hoogleraar
Psychiatrie, in het bijzonder emotionele stoornissen
aan de Rijksuniversiteit te Groningen
op dinsdag 30 november 2004-12-01

door

Dr. W. A. Nolen

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren,

Graag wil ik u vandaag aan mevrouw T. voorstellen. Ze is 43 jaar oud en naast een parttime baan als secretaresse op een klein accountantskantoor runt ze haar gezin met twee leuke kinderen grotendeels alleen; haar man is als internationaal vrachtwagenchauffeur namelijk veel van huis.

Ze heeft een moeilijke tijd achter de rug. Haar moeder is 4 maanden geleden na een ziekbed van ruim 2 jaar overleden. In die periode kwam de zorg grotendeels op haar schouders terecht. Haar vader was al 10 jaar eerder overleden, haar zuster woont in het buitenland en haar broer verblijft vanwege schizofrenie al vele jaren in een psychiatrische woonvoorziening. Trouw bezocht ze wekelijks haar moeder, die op een afstand van een klein uur rijden woonde, en de laatste maanden voor haar dood zelfs twee of drie keer per week. Desondanks had ze vaak het gevoel tekort te schieten.

Sinds 2 maanden 'trekt ze het niet meer'. Ze huilt veel, slaapt slecht, wordt 's nachts vaak wakker en is 5 kilo afgevallen. Omdat ze zich zo moe voelt heeft ze zich 2 weken geleden ziek gemeld en nu een afspraak bij haar huisarts gemaakt. Ze meldt hem slecht te slapen en oververmoeid te zijn. Op zijn vraag naar een verklaring voor haar klachten antwoordt ze: "Door alles wat er gebeurd is. Ik heb het tot het laatst toe vol gehouden. Maar nu ik weer tijd voor mezelf heb, is de fut weg".

Bij verder doorvragen wordt voldaan aan de criteria voor een depressieve stoornis volgens de DSM-IV, het ook in ons land gebruikte Amerikaanse classificatiesysteem voor psychiatrische stoornissen. Volgens de DSM-IV is niet sprake van een normaal rouwproces omdat de klachten inmiddels langer dan 2 maanden bestaan én omdat ze gepaard gaan met duidelijke functionele beperkingen. Ze heeft zich immers ziek gemeld.

Om een lichamelijke oorzaak uit sluiten doet de huisarts bloedonderzoek, dat geen afwijkingen oplevert. Toch stelt haar dit niet gerust. Integendeel: door het thuis zitten voelt ze zich steeds vermoeider worden en ook nutteloos.

Stelt u zich voor dat u haar huisarts bent. Wat zou u nu doen?

Misschien heeft u wel de volgende vragen:

- Zou een behandeling nodig zijn?
- En zo ja: welke behandeling? Een paar gesprekken bij een psycholoog? Bijvoorbeeld over het verlies van haar moeder. Of misschien psychotherapie? Over waarom zij de afgelopen twee jaar ondanks haar grote inzet toch steeds het gevoel hield tekort te schieten.
- Of misschien een antidepressivum?

De recente Multidisciplinaire Richtlijn voor depressie geeft op deze voor de hand liggende vragen een genuanceerd antwoord.¹ Meteen starten met behandeling bij een eerste, lichte depressie is niet zonder meer noodzakelijk. Een beleid van enkele gesprekken en verder in eerste instantie afwachten lijkt ook verantwoord, omdat uit onderzoek bekend is dat zo'n 50% van de depressies binnen 3 maanden herstelt, ook zonder behandeling.² Als echter wel tot behandeling wordt besloten, komen zowel psychotherapie (bijvoorbeeld 12 sessies cognitieve gedragstherapie) als antidepressiva in aanmerking. De kans op herstel is dan zo'n 60% dus nauwelijks groter.

Verder met mevrouw T. De huisarts bespreekt met haar dat hij van oordeel is dat zij een depressie heeft en stelt haar een behandeling met het antidepressivum paroxetine voor.

Volgens de Multidisciplinaire Richtlijn en ook de huisartsen (NHG) standaard uit 2003 kan de huisarts kiezen tussen een van de klassieke zogenaamde tricyclische antidepressiva (TCA's) of een van de zogenaamde selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's).³ De TCA's zijn aan het eind van de jaren vijftig van de vorige eeuw beschikbaar gekomen, de SSRI's vanaf de jaren tachtig.

De wereldliteratuur omvat ruim 1700 zogenaamde gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) waarin antidepressiva bij patiënten met depressies zijn onderzocht. Meer dan 1000 hiervan gaan over de werkzaamheid en in meer dan 100 is onderzocht of er een verschil in effectiviteit bestaat tussen TCA's en SSRI's. In een zogenaamde meta-analyse van al deze RCT's gezamenlijk werd geen verschil in effectiviteit gevonden.⁴ De beslissing om voor paroxetine te kiezen, in Nederland de meest voorgeschreven SSRI, is dus een verantwoord advies.

Toch heeft de behandeling geen effect. Na 4 weken met een gebruikelijke dosering van 20 mg is er bij mevrouw T. nauwelijks sprake van verbetering.

Stelt u zich wederom voor dat u haar huisarts bent. Hoe nu verder?

Van de patiënten met een depressie reageert zo'n 60% gunstig op behandeling met een antidepressivum.⁵ Mevrouw T. behoort kennelijk tot de andere 40%.

Over de verdere behandeling geeft de multidisciplinaire richtlijn naast alsnog psychotherapie een keuze uit vijf verschillende opties: (1) voortzetting van de behandeling tot 6 à 10 weken; (2) verhoging van de dosering; (3) overschakelen naar een ander antidepressivum; (4) toevoegen van een ander antidepressivum; of (5) toevoegen van lithium. Het bewijs van effectiviteit van deze opties is overigens beperkt.

Alleen de toevoeging van lithium is enigszins afdoende onderzocht: in 9 RCT's en dan alleen wat betreft effect op korte termijn.⁶ Wat te doen als een patiënt op de combinatie is hersteld (kan een van beide middelen worden gestopt?) is slechts in 1 kleine RCT bij in totaal 30 patiënten onderzocht.⁷

Een van de andere opties is overschakelen naar een ander antidepressivum. Collega Ruhé uit het AMC in Amsterdam heeft dit in het keuzejaar van zijn opleiding tot psychiater uitgezocht.⁸ Na een zeer gedegen zoektocht in de literatuur vond hij met zijn collega's 1 RCT bij patiënten die niet hadden gereageerd op een SSRI (zoals de paroxetine van mevrouw T.) en 2 RCT's bij patiënten die onder meer met een SSRI waren behandeld.

De huisarts besluit mevrouw T. naar een psychiater te verwijzen, met wie ze 6 weken later een eerste afspraak heeft. Zij meldt hem dezelfde klachten. De schuldgevoelens blijken intussen echter toegenomen te zijn. Ze vindt van zichzelf dat ze een slechte dochter is geweest. Als zij haar moeder eerder naar haar huisarts had gestuurd, dan zou deze eerder ontdekt hebben dat zij kanker had en had ze nu nog geleefd. Haar eigen ziekte beschouwt ze als een straf voor haar tekortschieten. Ze is er verder van overtuigd dat ze niet meer te helpen is. Dat haar klachten niet zijn verminderd met de behandeling door haar huisarts is daarvan het bewijs.

De psychiater concludeert net als de huisarts dat er sprake is van een depressie, maar ook dat ze schuldwanen en nihilistische wanen heeft. Dit past bij de diagnose psychotische depressie.

Stelt u zich nu voor dat u haar psychiater bent.

Zo'n 15% van de patiënten met depressies vertoont psychotische kenmerken. De psychotische depressie is de meest ernstige vorm van depressie. We mogen dus aannemen dat de behandeling daarvan goed is uitgezocht, en dat dit terug te vinden is in de richtlijnen. Bijvoorbeeld in de toonaangevende richtlijn van de American Psychiatric Association uit 2000.⁹ Deze noemt drie mogelijkheden: (1) een gecombineerde behandeling van een antidepressivum plus een antipsychoticum; (2) als dat niet helpt de toevoeging van lithium; en (3) elektroconvulsie therapie (ECT). Bij nadere beschouwing blijkt het eerste advies (de combinatiebehandeling) gebaseerd te zijn op 1 RCT, het tweede advies (de toevoeging van

lithium) op een ongecontroleerd onderzoek bij slechts 9 patiënten, en het advies betreffende ECT helemaal niet enig onderzoek. Bepaald niet overtuigend dus.

Met collega Wijkstra van het UMC Utrecht als eerste auteur hebben we dit verder uitgezocht.¹⁰ Onder de genoemde 1700 RCT's vonden we 10 RCT's naar de werkzaamheid van antidepressiva en/of antipsychotica bij patiënten met een psychotische depressie. Uit onze meta-analyse van deze RCT's blijkt de Amerikaanse richtlijn niet of nauwelijks onderbouwd te zijn. Uit de 4 RCT's waarin de combinatiebehandeling van een antidepressivum plus een antipsychoticum is onderzocht blijkt de combinatie wel effectiever te zijn dan alleen een antipsychoticum maar niet dan alleen een antidepressivum. En de toevoeging van lithium of ECT zijn helemaal nooit in een RCT met andere behandelingen vergeleken.

Een vergelijkbare situatie doet zich voor bij de zogenaamde bipolaire depressie. Zo'n 20% van de patiënten met depressies maakt ook manische episodes door waarin ze juist zeer uitgelaten, te druk en overactief zijn. Er is dan sprake van een manisch-depressieve ofwel bipolaire stoornis. Bij de bipolaire depressie bestaat bij behandeling met een antidepressivum de kans dat de depressie omslaat in een manie.¹¹ In de meeste richtlijnen wordt daarom bij een bipolaire depressie aangeraden een antidepressivum altijd te combineren met lithium of een andere zogenaamde stemmingsstabilisator, waardoor de kans op een omslag naar een manie waarschijnlijk kleiner is.¹²

Met collega Gijsman uit Londen als eerste auteur hebben we de werkzaamheid van antidepressiva bij de bipolaire depressie eveneens in een meta-analyse uitgezocht. Betreffende de zogenaamde acute behandeling (de eerste 6-10 weken) vonden we slechts 12 RCT's.¹³ In 5 daarvan zijn antidepressiva vergeleken met placebo, waarbij inderdaad is aangetoond dat ze werkzaam zijn. Of antidepressiva inderdaad een omslag naar een manie kunnen veroorzaken is echter onbewezen. Wel lijkt het er op dat dit risico met de TCA's wat groter is dan met andere middelen.¹³

Is het beloop van depressie te voorspellen?

Terug naar de ziektegeschiedenis van mevrouw T.

Toen haar depressie bijna een half jaar geleden begon, kon door niemand voorzien worden het haar zo slecht zou vergaan. Zij had op dat moment immers 50% kans dat haar depressie binnen 3 maanden over zou zijn. En toen haar huisarts haar 2 maanden later paroxetine voorschreef, had zij zelfs 60% kans. Desondanks verergerde haar depressie en werd ze psychotisch.

Wat heeft dit beloop bij haar bepaald? Genetische kenmerken, bijvoorbeeld dat zij een broer heeft met schizofrenie? Bepaalde persoonskenmerken, bijvoorbeeld dat zij zich vaak tekort voelt schieten? Het overlijden van haar moeder? Dat ze er vaak alleen voor staat, omdat haar man veel in het buitenland verkeert? Of was het ziektebeloop bij haar zoveel ongunstiger door de combinatie van deze factoren? Immers geen enkele factor verklaart afzonderlijk meer dan 15% van het ontstaan en beloop van depressies.¹⁴

Om het beloop van depressies en angststoornissen beter te kunnen voorspellen, hebben de Vrije Universiteit van Amsterdam en de universiteiten van Leiden en Groningen recent een onderzoek gestart: de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA). In NESDA worden biologische factoren waaronder genetica, psychologische factoren, sociale factoren en het beloop van een eventuele eerdere ziektegeschiedenis als voorspellers onderzocht. NESDA is een van de grote onderzoeksprojecten binnen het Geestkracht programma van ZonMW, waarvoor gedurende 10 jaar zo'n € 24 miljoen beschikbaar is gesteld. Voor NESDA, met een subsidie van ruim € 4,5 miljoen, zullen de komende twee jaar 2.850 mensen worden geworven, van wie 950 in Noord-Nederland: in het AZG, in de drie Noordelijke GGz instellingen en in diverse huisartspraktijken.

Als zou blijken dat een meer nauwkeurige voorspelling inderdaad mogelijk is, dan kan dat onder meer helpen te bepalen wie wél meteen behandeld moet worden en bij wie het verantwoord is af te wachten. In NESDA wordt overigens vooralsnog niet onderzocht hoe mensen met depressies en angststoornissen te behandelen.

Te beperkte kennis over effectiviteit van geneesmiddelen bij depressie

Hoe komt het eigenlijk dat we ondanks meer dan 1700 RCT's plus vele duizenden ongecontroleerde studies met antidepressiva bij depressies, zo weinig weten over de behandeling van medicatieresistente, psychotische en bipolaire depressie die, weliswaar overlappend met elkaar, respectievelijk zo'n 40%, 15% en 20% van de patiënten met depressies uitmaken? Vooral door gebrek aan financiering.

De grootste sponsor van geneesmiddelenonderzoek is de farmaceutische industrie. Deze steekt haar researchgelden in de ontwikkeling van geneesmiddelen en in uitgebreide onderzoeken om ze bij een bepaalde ziekte te mogen toepassen, de zogenaamde registratiestudies. Daarin moet worden aangetoond dat een middel werkzaam en veilig is. Wat betreft werkzaamheid gaat het dan bij voorkeur om zo breed mogelijke indicaties met een zo groot mogelijke afzetmarkt, bijvoorbeeld een veel voorkomende ziekte als depressie. In Nederland zijn ruim 20 geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van depressie. Artsen kunnen deze antidepressiva ook voorschrijven bij patiënten met een medicatieresistente, een psychotische of een bipolaire depressie, zonder dat de industrie uitgebreid onderzoek heeft moeten doen voor deze toepassingen. Zoals ze wel hebben gedaan (maar ook moesten doen) om bepaalde antidepressiva ook geregistreerd te krijgen voor bijvoorbeeld angststoornissen of dwangstoornissen. Sterker nog: er kleeft voor de farmaceutische industrie zelfs een mogelijk nadeel aan het ondersteunen van onderzoek bij bepaalde subvormen van depressie: als hun antidepressivum vooral geassocieerd zou worden met bijvoorbeeld de toepassing bij resistente patiënten dan zou dat wel eens ten koste kunnen gaan van het totale marktaandeel. Het zijn dus inderdaad vooral economische motieven die de onderzoeksagenda van de farmaceutische industrie bepalen.¹⁵

Zijn er dan andere financieringsmogelijkheden?

De belangrijkste subsidiegever voor toegepast gezondheidsonderzoek in Nederland is ZonMw, dat (met het ministerie van VWS) de sponsor is van het Geestkracht programma, waaronder NESDA. Helaas echter is voor NESDA minder geld beschikbaar gekomen dan was gevraagd. Van de oorspronkelijke plannen is daarom het onderdeel interventiestudies, een onderzoek naar de werkzaamheid van onder meer medicijnen, geschrapt. En ook onder de andere binnen het Geestkracht programma gesponsorde onderzoeken zijn maar twee geneesmiddelenonderzoeken te vinden. Een daarvan is een onderzoek door collegae van het AMC naar het effect van het ophogen van de dosering als een antidepressivum niet werkt. Hiervoor is € 150.000,- beschikbaar gesteld, dus minder dan 1% van het totale Geestkracht budget.

ZonMw kent ook het programma DoelmatigheidsOnderzoek met twee belangrijke doelstellingen: het bevorderen van de kennis over én het gebruik van doelmatige zorginterventies. In dit programma is geneesmiddelenonderzoek echter uitgesloten, tenzij een vergelijking plaats vindt tussen een geneesmiddel en een niet-medicamenteuze interventie. Nogal naïef zijn ZonMw, en met name het ministerie van VWS als opdrachtgever van het programma DoelmatigheidsOnderzoek, er de afgelopen jaren klaarblijkelijk vanuit gegaan dat de farmaceutische industrie dergelijk onderzoek wel zou financieren.

Al met al is het in Nederland vrijwel onmogelijk is om vergelijkend geneesmiddelenonderzoek te doen. Hoe zit dat in andere landen?

Wat betreft de farmaceutische industrie gaat het niet om Nederlands maar om internationaal beleid. En wat betreft overheidsfondsen is de situatie in de meeste andere westerse landen

hetzelfde als in Nederland. In het Verenigd Koninkrijk bijvoorbeeld sponsort de overheid evenmin geneesmiddelenonderzoek. Er zijn echter uitzonderingen.

Allereerst Duitsland. Met steun van het Ministerium für Bildung und Forschung zijn daar de zogenaamde Kompetenz Netze opgericht. Een van de 102 Kompetenz Netze betreft depressie en suïcidaliteit, met voor 5 jaar een budget van € 10 miljoen, verdeeld over 6 projecten.¹⁶ De opzet lijkt wel wat op het Geestkracht programma met eveneens grote aandacht voor het lange termijn beloop van depressie, maar ook met één groot verschil: 3 van de 6 projecten betreffen behandelingsstudies met (deels) medicijnen.

Ten tweede de Verenigde Staten. Daar is de afgelopen jaren het STAR*D project uitgevoerd, een zeer grootschalig onderzoek naar de effectiviteit van verschillende behandelingen als een eerste antidepressivum niet helpt.¹⁷ Voor dit onderzoek heeft de Amerikaanse overheid voor 7 jaar maar liefst \$ 35 miljoen beschikbaar gesteld. Voor STAR*D zijn ruim 4.000 patiënten geworven, de laatste in mei van dit jaar. Patiënten met een psychotische depressie zijn echter in STAR*D uitgesloten: de kennis daarover zal dus schaars blijven. Daarnaast heeft de Amerikaanse overheid voor de bipolaire stoornis, inclusief de bipolaire depressie, nog een tweede programma geïnitieerd: STEP-BD, met een budget van \$17 miljoen. Voor STEP-BD zijn in 5 jaar ook ruim 4.000 patiënten geworven. De eerste resultaten van de behandelstudies van STAR*D en STEP-BD zullen in de loop van 2005 beschikbaar komen.

Gebeurt er dan helemaal niets in Nederland? Dat is zeker niet het geval. Laat mij enkele voorbeelden noemen.

Allereerst de medicatieresistente depressie. In de jaren tachtig deed ik in Den Haag mijn promotieonderzoek bij opgenomen patiënten met een dergelijke depressie, waarin ik onder meer aantoonde dat zogenaamde klassieke monoamine-oxidaseremmers een werkzaam alternatief vormen.¹⁸ Daarna werden diverse vergelijkbare onderzoeken uitgevoerd, onder anderen door Bruijn, Birkenhäger en Van den Broek, tegenwoordig allen werkzaam in het Erasmus MC in Rotterdam. Zij droegen onder meer bewijs aan voor de werking van de toevoeging van lithium bij deze patiëntengroep.^{19 20 21} Daarnaast is door collega Pot in Groningen eveneens onderzoek gedaan naar de werkzaamheid van lithiumtoevoeging en wordt momenteel in het AMC in Amsterdam het effect van dosisverhoging en van toevoeging van schildklierhormoon onderzocht.

Ten tweede de psychotische depressie. Sinds mijn promotie in 1986 heb ik me er sterk voor gemaakt hierbij onderzoek van de grond te krijgen, wat uiteindelijk in 2000 is gelukt. In de DUDG (Dutch University Depression Group) studie werken momenteel 8 centra samen om in wereldwijd nu de 11^e RCT het effect van twee verschillende antidepressiva én de combinatie met een antipsychoticum te vergelijken. Na bijna 2 jaar onderhandelen vonden we twee farmaceutische bedrijven bereid om dit onderzoek met een budget van bijna € 500.000 te sponsoren. Wij verwachten in 2007 de eerste resultaten te hebben.

Ten derde de bipolaire depressie. Met steun van de particuliere Amerikaanse Stanley Foundation heb ik samen met 4 instellingen in de VS, 2 in Duitsland en in Nederland met onder anderen collega Kupka uit Utrecht, de afgelopen jaren geparticipeerd in de 13e en tot nu toe grootste RCT naar het effect van verschillende antidepressiva. In dit onderzoek bleken de drie onderzochte middelen onderling niet te verschillen in hun antidepressieve effect, maar wel veroorzaakte één van de middelen vaker een omslag naar een manie.²²

Evidence-based psychiatry en richtlijnen

Ondanks bovengenoemde activiteiten moge duidelijk zijn dat op belangrijke terreinen in de behandeling van depressie te weinig bewijs bestaat. Daarbij komt dat op sommige andere terreinen wel veel bewijs bestaat, maar dat we daar maar weinig aan hebben. Zo weten we ondanks de meer dan 100 RCT's waarin TCA's en SSRI's met elkaar zijn vergeleken, nog steeds niet hoe deze middelen toe te passen bij mensen met een medicatieresistente, psychotische of bipolaire depressie.

Volgens velen inclusief mijzelf zou ons klinisch handelen, zoals beschreven in richtlijnen, zoveel mogelijk bepaald moeten worden door bewijs vanuit onderzoek: de zogenaamde evidence-based psychiatry.^{23 24 25 26 27} Evidence-based psychiatry heeft echter ook beperkingen. In Schotland werd hiernaar een onderzoek gedaan onder 123 psychiaters.²⁸ 40% van hen gaf aan dat zij in hun praktijkvoering evidence-based proberen te werken, maar ook belangrijke barrières ervaren. Naast gebrek aan tijd vooral dat voor vele belangrijke klinische vragen onvoldoende bewijs bestaat. Ik heb u daarvan enkele voorbeelden gegeven. Sommige collegae hebben zelfs uitgesproken bezwaren hebben tegen richtlijnen en evidence-based medicine, die zij ervaren als een inbreuk op de professionele autonomie en die zij beschouwen als een vorm van kookboekgeneeskunde met het risico van klachten en schadeclaims.²⁹ Daarbij komt nog dat richtlijnen vaak maar matig gevolgd worden in de klinische praktijk. Een duidelijk voorbeeld is de toepassing van ECT in Nederland. Sinds de jaren negentig wordt ECT in de richtlijnen aanbevolen als vijfde stap in de behandeling van patiënten met een niet-psychotische depressie, en als derde stap bij patiënten met een psychotische depressie.³⁰ Daarnaast kan ECT zelfs als eerste stap overwogen worden bij een zeer ernstige depressie of bij dreigende lichamelijke uitputting. Naar schatting gaat het hierbij in Nederland jaarlijks om zo'n 1.500 patiënten. Desondanks wordt ECT jaarlijks maar bij zo'n 400 patiënten toegepast. Bij oudere patiënten kan ECT zelfs nog eerder in aanmerking komen: wanneer antidepressiva door bijwerkingen onvoldoende worden verdragen. Desondanks bestaan er onder veel Nederlandse ouderenpsychiaters grote aarzelingen om ECT te indiceren.³¹

U vraagt zich inmiddels misschien af of het erg is als richtlijnen niet worden gevolgd. Is een behandeling door een psychiater die zich baseert op deels evidence-based richtlijnen minder effectief dan een behandeling door een psychiater die vooral afgaat op zijn kennis en klinische ervaring?

Hiernaar is in de tweede lijn weinig onderzoek gedaan. Ik wil echter een opmerkelijk voorbeeld noemen. In de VS is onderzoek gedaan naar het effect van de implementatie van een protocol voor het stapsgewijs voorschrijven van antidepressiva: het Texas Medication Algorithm Project.³² In het onderzoek werden de resultaten van 4 instellingen die het protocol toepasten, vergeleken met 10 instellingen die doorgingen met de gebruikelijke behandeling. De protocollaire behandeling werd ondersteund met een tweewekelijkse telefonische consultatie voor de behandelaren door experts, en uitgebreide informatie voor patiënten en hun familieleden. Na 3 maanden was het behandelingsresultaat in de patiëntengroep die de geprotocolleerde behandeling had gekregen duidelijk beter, en dat was ook na 1 jaar nog het geval. Daarbij werden de beste resultaten geboekt bij de patiënten met de meest ernstige depressies. Dit sluit aan bij de resultaten van vergelijkbare onderzoeken in de eerste lijn.^{33 34}

Het is dus zinvol energie te steken in de implementatie van richtlijnen. Dan moet er echter ook voldoende bewijs moet zijn om de richtlijnen op te baseren. In dit verband is het opmerkelijk dat het medicatieprotocol van het Texas Medication Algorithm Project aanzienlijk afwijkt van het medicatieprotocol van de Nederlandse Multidisciplinaire Richtlijn. Dat er zo weinig bekend is over hoe een patiënt te behandelen als een eerste antidepressivum niet helpt, is hier uiteraard niet vreemd aan.

Vergelijkend geneesmiddelenonderzoek

Zo ben ik weer terug bij het hoofdthema van mijn betoog. Het is beschamend hoe weinig wij weten over de behandeling van bepaalde patiëntencategorieën, zoals de resistente, de psychotische of de bipolaire depressie. Ik acht het daarom van groot belang is dat er onderzoeksgeld beschikbaar komt voor het vergelijken van de effecten van geneesmiddelen: om na te gaan of sommige geneesmiddelen bij bepaalde patiëntencategorieën de voorkeur verdienen.

Ik wil hier pleiten voor een apart programma voor dergelijk onderzoek. Echter: waar moet het geld voor een dergelijk programma vandaan komen?

Allereerst van de overheid, c.q. van de grote fondsen. Het ZonMw programma DoelmatigheidsOnderzoek zou opengesteld moeten worden voor vergelijkend geneesmiddelenonderzoek. Hierop bestaat overigens momenteel een redelijke kans nu het ministerie van VWS recent aan ZonMw heeft gevraagd voor dit programma voor de periode vanaf 2007 nieuwe onderzoeksplannen te ontwikkelen en geneesmiddelenonderzoek daarin voorsnog niet per definitie is uitgesloten. Momenteel wordt in dit kader een zogenaamde veldraadpleging gehouden onder de koepelorganisaties, waaronder de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP), het Trimbos-instituut en GGZ Nederland.

Je zou echter ook kunnen denken aan een apart fonds. De farmaceutische industrie steekt na registratie van een geneesmiddel, en daartoe verplicht door de overheid, veel geld in onderzoek waarbij de veiligheid bij toepassing in de dagelijkse praktijk gevolgd wordt. Een deel van dit budget zou ook besteed moeten kunnen worden aan vergelijkend geneesmiddelenonderzoek bij bepaalde patiëntengroepen

En tenslotte de zorgverzekeraars. Het is ook in hun belang én in dat van de premiebetalers als onderzoek gedaan wordt naar een doelmatiger besteding van de verzekeringsgelden, die immers voor een belangrijk deel geneesmiddelen betreffen.

Mijnheer de rector, dames en heren,

Ik kom tot een afronding. Ik heb mijn oratie de titel gegeven "Laveren tussen aanname en bewijs". Laveren is allereerst een zeilterm: als het doel in de wind ligt kun je daar niet rechtstreeks naar toe zeilen. Wel kun je dan het doel laverend bereiken, dat wil zeggen door afwisselend met de zeilen over stuurboord en bakboord en onder een hoek van 45 graden tegen de wind in te varen. Dit is voor veel zeilers de meest uitdagende koers om te varen. En het is ook de koers waarbij in wedstrijden de meeste winst kan worden geboekt.

Daarnaast echter betekent laveren ook zwalken, wankelen, en (figuurlijk) zich naar de omstandigheden schikken.³⁵ Ik acht het verkeerd wanneer we ons zouden blijven schikken naar het feit dat er op belangrijke gebieden onvoldoende bewijs bestaat. Linksom of rechtsom (over stuurboord of over bakboord) zullen er mogelijkheden moeten worden gecreëerd om 'van de aannames tot de ontbrekende bewijzen' te komen.

Het is niet aan mij om hier te bepalen hoe het verder moet. Ik wil echter wel een oproep doen om hiervoor op korte termijn een zogenaamde 'denktank' op te richten. Wellicht dat het initiatief daartoe genomen kan worden door de NVvP, die ook al door ZonMw benaderd is in het kader van hun veldraadpleging over de toekomst van het programma DoelmatigheidsOnderzoek. Een actieve opstelling van de NVvP in deze veldraadpleging en een goede samenwerking met de andere koepelorganisaties is daarbij van groot belang.

Overigens hoe gaat het intussen met mevrouw T.?

Vanwege de ernst van haar depressie heeft de psychiater van de polikliniek besloten haar klinisch op te nemen. Daar is ze vanwege de psychotische kenmerken in aanmerking gekomen voor deelname aan de DUDG studie. Na 8 weken zijn de schuldwanen en grotendeels ook haar somberheid geweken. Wel heeft ze het er nog heel moeilijk mee dat haar moeder er niet meer is. Ze kan er nog maar nauwelijks over praten zonder geëmotioneerd te raken. Daarom lijkt het van belang dat tot thema te maken in de vervolgbehandeling, waarbij naast continuering van de medicijnen ook een psychotherapie met als focus rouwverwerking centraal zal komen te staan.

Haar verdere toekomst is overigens onzeker. Hopelijk zal het NESDA-onderzoek daar over 10 jaar een antwoord op vinden.

Tot zover mevrouw T.

Dankwoord

Allereerst het Dagelijks Bestuur van de Afdeling Psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Groningen en met name Rob van den Bosch en Fons Tholen die ingingen op de suggestie van Hans Ormel om mij naar Groningen te halen. Hans: voor jouw initiatief ben ik je nog steeds zeer dankbaar. Rob en Fons: ik heb het vertrouwen dat jullie in mij getoond hebben, zeer op prijs gesteld. En dat geldt ook voor mijn andere collega-hoogleraren Hans den Boer, Durk Wiersma, Ruud Minderaa, Jaap Korf en Gert ter Horst. We vormen landelijk gezien een grote groep. Dat roept verwachtingen op, maar schept ook verplichtingen. Ik hoop die samen met jullie waar te maken door naast de Geestkrachtprogramma's ook het patiëntgebonden onderzoek verder uit te bouwen.

Ten tweede het College van Bestuur van de Universiteit Groningen en de Besturen van de Faculteit Medische Wetenschappen en van het Academisch Ziekenhuis Groningen. Ook u dank ik voor het vertrouwen.

Ten derde de leiding en de collegae van het cluster emotionele stoornissen en in het bijzonder van de gesloten afdeling voor stemmingsstoornissen. Ik ben na jaren met veel genoegen weer werkzaam in de klinische patiëntenzorg. Ik voel me op mijn plek bij jullie. Ten vierde de mede-stafleden van de Afdeling Psychiatrie. Er wordt binnen het AZG goede patiëntenzorg geboden. Ik hoop dat het met de komst van een deel van GGz Groningen naar het AZG-terrein ook zal lukken om daarin echte continuïteit te creëren door volgens zorgprogramma's te gaan werken.

Ten vijfde de assistenten, co-assistenten en studenten: het niveau van de opleiding en het onderwijs in Groningen is hoog. Ik draag daar graag aan bij.

Ten zesde de diverse promovendi en andere onderzoekers: in Utrecht, elders in het land en sinds kort ook in Groningen. Samen onderzoek doen en met name jullie te mogen begeleiden beschouw ik als een van mijn leukste taken.

Ten zevende de patiënten. Enerzijds de patiënten die samen met andere proefpersonen meedoen aan bijvoorbeeld de DUDG studie, het tweeling onderzoek bij bipolaire stoornissen, het onderzoek onder de kinderen van ouders met een bipolaire stoornis, de onderzoeken bij patiënten met een bipolaire depressie, de onderzoek naar de effecten van het gebruik van alcohol en drugs bij de bipolaire stoornis, en (zeer binnenkort) NESDA. Zonder deze medewerking is het onmogelijk al deze belangrijke onderzoeken te doen.

Anderzijds de patiënten en andere betrokkenen binnen de Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMBD). Begin dit jaar hebben we gezamenlijk het initiatief genomen om te komen tot de oprichting van het Kenniscentrum Bipolaire Stoornissen. Ik hoop dat dat onder de leiding van collega Ralph Kupka uit Utrecht, en met de steun van een van mijn vorige werkgevers (Utrecht) een succes mag worden. En dat alles niet in de laatste plaats in het belang van patiënten en hun betrokkenen.

Ten slotte mijn familie. Lieve vader en moeder. Het is ontzettend jammer dat jullie er dit keer niet live bij aanwezig kunnen zijn. Ik troost me met de wetenschap dat jullie in gedachten bij mij zijn, en een van de komende dagen de video kunnen zien. Lieve Martijn en lieve Annechien. Ik ben niet alleen trots óp maar ook gelukkig mét jullie. En tenslotte Catrien. Ik ben je dankbaar voor hoe je mij bij mijn overgang naar Groningen volledig maar toch ook kritisch hebt gesteund. Ik heb nu weer een hele leuke baan. Jij laat binnenkort je baan in Rotterdam achter je, de leukste baan die je ooit hebt gehad. Ik gun je dat jij je vanaf februari ook in Groningen professioneel zult kunnen ontplooiën. Deze keer draag ik mijn oratie aan jou op. Desondanks sta ik bij je in het krijt.

Ik heb gezegd

Referenties

- 1 Werkgroep richtlijn depressie. Richtlijn depressie (concept september 2004). Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, 2004
- 2 Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry*. 2002; 181: 208-213.
- 3 Van Marwijk HWJ, Grundmeijer HGLM, Bijl D, Van Gelderen MG, De Haan M, Van Weel-Baumgarten EM, Burgers JS, Boukes FS, Romeijnders ACM. NHG-Standaard depressieve stoornis (depressie) (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2003; 46: 614-633.
- 4 Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*. 2000; 58: 19-36.
- 5 Williams JW Jr, Mulrow CD, Chiquette E, Noel PH, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med*. 2000 ; 132: 743-756.
- 6 Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19: 427-434.
- 7 Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghofer A, Strohle A, Muller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 1429-1435.
- 8 Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Failure to respond to the first SSRI in major depressive disorder: results of a systematic review and evidence-based recommendations for timing of treatment changes, dose escalation and switching. Manuscript aangeboden voor publicatie.
- 9 Work group on major depressive disorder. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, second edition. American Psychiatric Association, Washington DC, 2000.
- 10 Wijkstra J, Lijmer J, Balk FE, Geddes J, Nolen WA. Pharmacologic treatment of psychotic depression: a systematic review. Manuscript in voorbereiding
- 11 Sachs GS, Koslow CL, Ghaemi SN. The treatment of bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2000; 2: 256-260.
- 12 Nolen WA, Knoppert-van der Klein EAM, Honig A, Bouvy PF, Klompenhouwer J-L, De Witt A, Ravelli DP. Richtlijn bipolaire stoornissen. Boom, Amsterdam, 2001.
- 13 Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1537-1547.
- 14 McGuire MT, Troisi A. Prevalence differences in depression among males and females: are there evolutionary explanations? *Br J Med Psychol*. 1998; 71 (Pt 4): 479-491.
- 15 Loonen AJM, Bakker JB. Economische motieven belemmeren geneesmiddelenonderzoek. *Pharm Weekblad*. 2004; 39: 1276-1277.
- 16 www.kompetenznetz-depression.de
- 17 www.edc.gsph.pitt.edu/stard/
- 18 Nolen WA. Behandeling van depressie, strategieën bij de keuze van antidepressiva en andere biologische behandelmethoden. Academisch Proefschrift Leiden. Van Gorcum, Assen, 1986.
- 19 Bruijn JA, Moleman P, Mulder PG, van den Broek WW. Comparison of 2 treatment strategies for depressed inpatients: imipramine and lithium addition or mirtazapine and lithium addition. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59: 657-663.
- 20 Birkenhäger TK, Van den Broek WW, Mulder PGH, Bruijn JA, Moleman P. A double-blind study of two-phase treatments for depressed inpatients: imipramine versus fluvoxamine, both followed by lithium addition. *Am J Psychiatry*. in druk.
- 21 Birkenhäger TK, Van den Broek WW, Mulder PGH, Bruijn JA, Moleman P. Efficacy and tolerability of tranylcypromine versus phenelzine: a double blind study in antidepressant-refractory depressed inpatients. *J Clin Psychiatry*. in druk.
- 22 Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MS, Nolen WA, Kupka RW, Suppes T, McElroy S, Keck P Jr., Denicoff KD, Grunze H, Walden J, Kitchen C. Randomized comparison of bupropion, sertraline, and venlafaxine as adjunctive treatment in acute bipolar depression. Manuscript aangeboden voor publicatie
- 23 Swinkels JA. Richtlijnontwikkeling in de geestelijke gezondheidszorg. Oratie Universiteit van Amsterdam, Vossiuspers UVA, 2003.
- 24 Anonymous. Purpose and procedure. *Evidence-Based Mental Health*. 2004; 7: 62-63.

-
- 25 Sackett DL, Straus S, Richardson S, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM (2nd Edition). Churchill Livingstone, London, 2000.
 - 26 Gelenberg AJ. Honoring our evidence base. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65: 750-751
 - 27 Everdingen JJE van, Timmermans AE, Swinkels JA, Barneveld TA van, Assendelft WJJ. Geleide vrijheid, MC. 2003; 58: 386.
 - 28 Lawrie SM, Scott AI, Sharpe MC. Evidence-based psychiatry: Do psychiatrists want it and can they do it? *Health Bull (Edinb)*. 2000; 58: 25-33.
 - 29 Jansen TLTA, Went K, Tanja PW. Richtlijnen onder vuur. Toename van protocollen leidt tot kookboekgeneeskunde. MC. 2003; 58: 253-255.
 - 30 De Groot P. Consensus depressie bij volwassenen. *Ned Tijdschr Geneesk*, 1995; 139: 1237-1241.
 - 31 Van der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WJ, Beekman AT. Discrepancy between opinion and attitude on the practice of ECT by psychiatrists specializing in old age in the Netherlands. *J ECT*. 2004; 20: 37-41.
 - 32 Trivedi MH, Rush AJ, Crismon ML, Kashner TM, Toprac MG, Carmody TJ, Key T, Biggs MM, Shores-Wilson K, Witte B, Suppes T, Miller AL, Altshuler KZ, Shon SP. Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61: 669-680.
 - 33 Katon W, Von Korff M, Lin E, Walker E, Simon GE, Bush T, Robinson P, Russo J. Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA*. 1995; 273: 1026-1031.
 - 34 Tiemens BG, Ormel J, Jenner JA, van der Meer K, Van Os TW, van den Brink RH, Smit A, van den Brink W. Training primary-care physicians to recognize, diagnose and manage depression: does it improve patient outcomes? *Psychol Med*. 1999; 29: 833-845.
 - 35 Van Dale Groot Woordenboek der Nederlandse taal, 13e druk. Van Dale Lexicografie, Utrecht, 1999.