

Is het gebruik van placebo in onderzoek bij depressie aanvaardbaar?¹

Y. MEESTERS, M.J. RUITER, W.A. NOLEN

SAMENVATTING Het gebruik van een placebo bij een onderzoek naar de werkzaamheid van een nieuwe behandeling voor winterdepressie kreeg geen goedkeuring van een medisch-ethische toetsingscommissie omdat daarmee een deel van de proefpersonen mogelijk een effectieve behandeling wordt onthouden. Dit standpunt is volgens de auteurs een belemmering voor onderzoek, waardoor een mogelijke nieuwe behandeling niet goed kan worden onderzocht. Het gebruik van placebo in onderzoek bij depressie wordt ethisch aanvaardbaar gevonden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)8, 575-582]

TREFWOORDEN depressieonderzoek, ethiek, placebo

In de winter van 2003/'04 nam het Universitair Centrum Psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum (UMC) Groningen deel aan een multicenteronderzoek in samenwerking met universiteiten uit Canada en de vs. Zoals voor ieder voorstel voor onderzoek waaraan mensen als proefpersoon deelnemen, werd het oordeel van de medisch-ethische toetsingscommissie (METC) van het UMC Groningen gevraagd. Het ging om een door de industrie gefinancierd onderzoek naar de werkzaamheid van een draagbaar lichtapparaat in vergelijking met een placeboconditie in de behandeling van winterdepressie. De METC had moeite met de placeboconditie, omdat naar haar opvatting een effectieve behandelmogelijkheid voor de behandeling van winterdepressies beschikbaar is, te weten lichttherapie. Ze liet zich echter overtuigen door de argumentatie van de onderzoekers dat nog allerminst duidelijk was dat licht het effectieve bestanddeel van de therapie was en gaf uiteindelijk toch een positief oordeel. Mede door de opgelopen vertraging in de beoordelingsprocedure lukte het niet meer om het gewenste aantal proefpersonen in één winterseizoen te rekruteren

en de financiële middelen van de sponsor waren ontoereikend om het onderzoek in een volgend winterseizoen te voltooien. Wel verscheen een publicatie met de, gezien het beperkte aantal patiënten, voorlopige resultaten (Desan e.a. 2007).

Door inspanningen van de onderzoekers en de sponsor lukte het in 2008 om een subsidie van een provinciale overheid in Canada te verkrijgen, waarmee het onderzoek alsnog kon worden voortgezet. Na overleg met de secretaris van de METC in het UMC Groningen legden wij het onderzoek opnieuw ter beoordeling aan de METC voor omdat de continuïteit gedurende enkele jaren was onderbroken. Ditmaal gaf de METC te kennen een negatief oordeel te willen geven wederom met als argument dat een placeboconditie niet aanvaardbaar is omdat er voor de behandeling van winterdepressies een effectieve behandelmogelijkheid beschikbaar is. Dit tot grote verbazing van de onderzoekers en sponsor, omdat hetzelfde onderzoek vier jaar eerder van dezelfde METC uiteindelijk wel een positief oordeel had gekregen en het nieuwe protocol inmiddels door de METC's van zeven andere universiteiten in de vs en Canada wel positief was

beoordeeld. (Deze waren: Yale School of Medicine, New Haven, CT, VS; St. John Regional Hospital, St. John, New Brunswick, Canada; McLean Hospital/Harvard University, Belmont, MA, VS; CAMH/University of Toronto, Toronto, Canada; University of British Columbia, Vancouver, Canada; Douglas/Mc Gill University, Montreal, Canada; Capital Clinical Research, Rockville, MD, VS.)

De opvatting van de METC is naar ons inzicht strijdig met het kunnen uitvoeren van verantwoord klinisch depressieonderzoek.

Elders hebben wij een kort pleidooi gehouden voor het opnemen van een placeboconditie in ieder onderzoek naar de effecten van depressiebehandelingen (Meesters e.a. 2009). In deze bijdrage gaan wij nader in op de opvatting dat het niet geoorloofd is een placeboconditie in depressieonderzoek op te nemen als een effectief gebleken behandelwijze beschikbaar is. In dit artikel zullen wij opnieuw beargumenteren dat het ethisch gezien aanvaardbaar is gebruik te maken van placebo als controleconditie bij onderzoek naar de werkzaamheid van een nieuw middel of een nieuwe interventie.

HISTORIE

Misbruik van mensen ten bate van onderzoek is aanleiding geweest tot regelgeving om dat misbruik tegen te gaan. Het bekendste misbruik is wel dat van nazi-artsen tijdens de Tweede Wereldoorlog die onderzoek hadden verricht op gevangenen die werden gedwongen tot medewerking. In 1946 begon een proces tegen 23 dokters en medewerkers in Neurenberg (het 'doktersproces'), waarbij deze artsen als oorlogscriminelen werden berecht. Dit proces leidde in 1947 tot de Code van Neurenberg, waarin voor het eerst voorwaarden werden geformuleerd waaraan onderzoek met mensen moet voldoen om geoorloofd te zijn (López-Muñoz e.a. 2007). De code vroeg onder meer aandacht voor de *informed consent procedure*, de vrijwilligheid van de proefpersoon, de verhouding tussen eventuele voordelen en risico's en het recht om deelname op ieder moment te kunnen stoppen

(Rice 2008). In 1964 resulteerde dit in een verdere uitwerking door de World Medical Association (WMA) in de zogenaamde Verklaring van Helsinki, een verklaring die sindsdien regelmatig werd herzien, voor de laatste keer in 2008 in Seoel (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>).

DE REGELGEVING

De Verklaring van Helsinki geldt wereldwijd als uitgangspunt bij de beoordeling van onderzoek met mensen, ook in Nederland. De meeste landen kennen in aanvulling daarop nog eigen regelgeving, zoals in Nederland de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO, 1998). Hierin is onder meer geregeld dat elk onderzoek beoordeeld moet worden door een METC.

In de Verklaring van Helsinki staat voorop dat het belang van de patiënt nimmer mag worden geschaad. Lid 33 gaat over het gebruik van placebo. Hierin staat dat men de voordelen, risico's, nadelen en effectiviteit van een nieuwe interventie moet onderzoeken in vergelijking met de beste huidige bewezen interventie. Op deze regel bestaan echter twee uitzonderingen. Placebocontroleerd onderzoek wordt aanvaardbaar geacht bij aandoeningen waarvoor nog geen bewezen effectieve behandelwijze beschikbaar is of wanneer overtuigende en wetenschappelijk solide methodologische redenen het gebruik van placebo noodzakelijk maken om de werkzaamheid en veiligheid van een interventie te kunnen vaststellen. Daarbij mogen de patiënten die placebo krijgen geen risico lopen op ernstige of onomkeerbare schade. Het lid eindigt ermee dat de uiterste zorg vereist is dat geen misbruik van deze uitzonderingsregel wordt gemaakt.

DEPRESSIEBEHANDELINGEN

Antidepressiva worden als effectief beschouwd in de behandeling van depressies (Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ 2005). Desondanks zijn daar in vele publicaties vraagtekens bij gezet (Enserink

1999; Kirsch e.a. 2008; Van den Burg 2005). Sommige onderzoekers suggereerden zelfs dat antidepressiva niet veel meer zijn dan gesofisticeerde placebo's (Antonuccio e.a. 1999; Kirsch & Sapirstein 1998).

Bij winterdepressies is lichttherapie effectief en deze wordt in dezelfde multidisciplinaire richtlijn genoemd als voorkeursbehandeling. Uit een meta-analyse van een werkgroep van de American Psychiatric Association (APA) blijkt zelfs dat lichttherapie bij winterdepressies een vergelijkbaar effect heeft als antidepressiva bij andere depressies (Golden e.a. 2005). Toch vindt bijvoorbeeld de Zweedse overheid dat nog steeds niet overtuigend is aangetoond dat lichttherapie effectief is; ze stelt dat er nog grote behoefte is aan placebogecontroleerd onderzoek waarin de effectiviteit van lichttherapie zou moeten blijken alvorens tot erkenning van de behandeling te kunnen overgaan (SBU 2007).

Een ander probleem is dat het werkingsmechanisme van lichttherapie nog steeds onbekend is (Meesters & Van den Hoofdakker 1998). Omdat geen duidelijke methodologisch verantwoorde placeboconditie voor lichttherapie voorhanden is, hebben wij in Groningen op andere wijze getracht het placebo-effect te onderzoeken. Imaginair licht bleek op korte termijn even effectief als licht, alleen hield het effect van imaginair licht in tegenstelling tot echt licht niet aan (Richter e.a. 1994). In andere studies werd geen verschil gevonden tussen zichtbaar en onzichtbaar licht (Meesters e.a. 1997) of licht dat in de knieholte werd aangeboden (Koorengel e.a. 2001). De respons op de diverse placebocondities varieerde van 36 tot 46,6%.

Het is dus nog niet duidelijk welke vorm van licht het werkzame bestanddeel is van lichttherapie, en hoe en in welke mate andere factoren zoals de begeleiding, de aandacht of de behandelsetting een rol spelen bij het behandelresultaat (Reesal & Lam 1999).

IS ONDERZOEK ZONDER PLACEBO ZINVOL?

Binnen het depressieonderzoek zijn er voor- en tegenstanders van het gebruik van een placeboconditie. Tegenstanders van placebogecontroleerd onderzoek maken bezwaar tegen het gegeven dat een arts in de placeboarm niet de effectiefste behandeling aan een patiënt aanbiedt of hem of haar die onthoudt (Miller 2000; 2002; Puzyński 2004; Waring 2008). Voorstanders betogen dat het de enige – en daarmee onontkoombare – manier is om de werkzaamheid van een nieuwe interventie aan te tonen. Zelfs als in een studie een nieuwe interventie even effectief is als de bestaande, dan bewijst dat nog niet dat de nieuwe werkzaam is, als in diezelfde studie ook niet een placeboarm is opgenomen en de nieuwe én de bestaande interventie niet effectiever zijn dan placebo. In de psychiatrie zijn er veel van dergelijke studies; we noemen twee bekende voorbeelden.

In een studie bij mensen met een bipolaire I-stoornis bleek divalproex (dinatriumzout van valproïnezuur) in een onderhoudsbehandeling even effectief als lithium; beide waren echter ook niet effectiever dan placebo (Bowden e.a. 2000). In een andere studie bij mensen met een ernstige depressie bleek hypericum (sint-janskruid) even effectief als het bekende antidepressivum sertraline, beide verschilden echter ook niet van placebo (Hypericum Depression Trial Study Group 2002).

Als men in beide voorbeelden alleen een vergelijking gemaakt had tussen de effecten van het nieuwe middel en de bestaande effectieve behandeling, zou men ten onrechte geconcludeerd kunnen hebben dat het nieuwe middel effectief is. Zou men echter alleen de vergelijking gemaakt hebben met de placeboconditie, dan zou ten onrechte de conclusie kunnen zijn dat het nieuwe middel niet werkzaam is (Kupfer & Frank 2002; Quitkin 1999).

Beide studies slaagden er niet in om de werkzaamheid van de nieuwe behandeling (divalproex, hypericum) vast te stellen omdat de twee bewezen werkzame behandelingen (respectievelijk lithium en sertraline) in deze studies ook niet effectiever

waren dan placebo. Tot deze conclusie had men niet kunnen komen als er geen placeboconditie aanwezig was geweest. Wij bepleiten daarom om in studies naar de werkzaamheid van een nieuw middel, dat middel te vergelijken met zowel placebo als met een bestaande werkzame interventie.

Overigens blijkt in depressieonderzoek dat de placeborespons nogal varieert, van 10 tot 50%, en in de meeste studies in elk geval minstens 30% bedraagt. Ook lijkt de placeborespons de laatste jaren steeds krachtiger te worden, met een toename van ongeveer 7% per decennium (Kahn e.a. 2005; Walsh e.a. 2002). In een recente meta-analyse van 96 studies vonden Rief e.a. (2009) dat 68% van het effect van antidepressiva door het placebo-effect wordt verklaard. Doordat het placebo-effect daarnaast nogal variabel kan zijn, is het in een nieuw onderzoek ook niet mogelijk gebruik te maken van een historische placeboconditie.

RISICO'S

Conform de Verklaring van Helsinki mogen deelnemers aan de placeboconditie in een placebogecontroleerd onderzoek geen groter risico op ernstige of onomkeerbare schade lopen dan wanneer zij niet aan het onderzoek zouden deelnemen. Het grootste risico voor mensen met depressies is zonder twijfel het suïciderisico. Khan e.a. (2000) gebruikten gegevens van de Food and Drug Administration (FDA) uit 45 placebogecontroleerde studies met zeven nieuwe antidepressiva. Van de 19.639 proefpersonen hadden 34 zelfmoord gepleegd en 130 een suïcidepoging gedaan, zonder een verschil tussen patiënten die placebo dan wel een antidepressivum hadden gekregen. Eenzelfde conclusie werd getrokken in een meta-analyse van onderzoeksgegevens bij de European Medicines Agency (EMA; Storosum e.a. 2001). De angst voor een toename van het risico op suïcide in de placebocondities is dan ook niet gegrond.

Dat neemt niet weg dat er ook andere risico's zouden kunnen bestaan. Zo kan men denken aan de gevolgen van een langdurige depressie: het risico op het verlies van een baan, of een ernstige

verstoring van de relatie met de partner of kinderen. Bij studies naar de werkzaamheid van antidepressiva of lichttherapie bij een acute depressie is dit risico echter beperkt doordat deze studies veelal een beperkte duur hebben. Het effect van de nieuwe interventie en placebo wordt na enkele weken of hooguit enkele maanden geëvalueerd, waarna bij onvoldoende effect alsnog tot een andere, hopelijk wel werkzame, behandeling kan worden overgegaan. Het krijgen van placebo in die fase komt daarmee dus eigenlijk niet neer op het onthouden, maar op het uitstellen van een (mogelijk meer) werkzame behandeling.

ROL EN FUNCTIONEREN VAN METC

Er is welhaast geen onderzoeker die het nut en de noodzaak van een METC betwijfelt. Volgens de WMO mag geen interventieonderzoek plaatsvinden als een METC het onderzoek niet positief heeft beoordeeld. Sponsors/financiers, verzekeraars en wetenschappelijke tijdschriften (zie o.a. Touitou e.a. 2006) vereisen ook een positief oordeel alvorens zij ondersteuning of medewerking aan onderzoek verlenen dan wel de resultaten ervan publiceren. Dat maakt dat de METC's door middel van hun oordeel een onderzoek kunnen maken of breken en dat ze een machtsfactor van betekenis zijn. De manier waarop METC's die rol vervullen, is echter niet altijd tot tevredenheid van het onderzoeksveld (Van Santvoort e.a. 2008). Soms gaat het daarbij om vertragingen die worden opgelopen door een grote mate van bureaucratie en het vallen over futiliteiten (Dingwall 2006; Giles 2005; Martinson e.a. 2005). Een andere ergernis kan ontstaan wanneer verschillende METC's niet op een gelijke wijze oordelen; soms gebeurt dit zelfs niet binnen één en hetzelfde land (Van Teijlingen e.a. 2008).

Echter, ook meer principiële zaken kunnen leiden tot onvrede, zoals het wel of niet accepteren van een placeboconditie. Er zijn verschillende internationale richtlijnen over placebogecontroleerd onderzoek, die variëren van het uitsluiten van placebocondities tot het toestaan onder

bepaalde voorwaarden (Ehni & Wiesing 2008). Ook kunnen de eisen die METC's in verschillende Europese landen aan een niet-invasief interventieonderzoek stellen zeer verschillen (Hearnshaw 2004); dit terwijl alle landen de Verklaring van Helsinki hebben onderschreven.

De discussie over het al dan niet accepteren van een placeboconditie binnen het psychiatrische onderzoek in Nederland, waarbij al een effectieve behandeling bestaat, werd in dit tijdschrift eerder verwoord door Nolen en Engberts (2000). Zij melden toen dat in Nederland de meeste METC's een pragmatische koers varen. Bij de aanwezigheid van een bestaande effectieve behandeling werd het opnemen van een placeboconditie toelaatbaar geacht als de belasting en risico voor de patiënt niet te groot zijn, er een duidelijke stopregel in het protocol staat aangegeven voor het geval de toestand van de patiënt zou verslechteren én de patiënt zo nodig alsnog de werkzaamste behandeling in het vooruitzicht wordt gesteld na deelname aan het onderzoek.

ARGUMENTEN VÓÓR TOELATING VAN PLACEBO

In aanvulling op het voorgaande geven we nog enkele argumenten die pleiten voor het mogen gebruik maken van een placeboconditie.

Het beperken of niet toestaan van placebogecontroleerd onderzoek verhindert het ontdekken van een mogelijk effectievere behandeling of van behandelingen die minder vervelende neveneffecten hebben. In een placebogecontroleerde studie kunnen we geen uitsluitel verkrijgen over de ernst van de neveneffecten in vergelijking met bestaande effectieve behandelingen, maar zonder placeboconditie krijgen we geen uitsluitel over de werkzaamheid van het nieuwe middel (Baldwin e.a. 2003).

Als geen placeboconditie in onderzoek is toegestaan en de onderzoekers de vergelijking moeten maken met een bestaande effectieve behandeling om na te gaan of de nieuwe interventie voordelen of nadelen heeft ten opzichte van de

bestaande interventie, zijn vele malen meer proefpersonen nodig om een dergelijk verschil te kunnen aantonen. Als de interventie niet of minder effectief blijkt te zijn, loopt zo een groter aantal proefpersonen het risico een niet of minder effectieve behandeling te krijgen.

Omdat bij een placebogecontroleerde studie minder proefpersonen nodig zijn om een effect aan te tonen, is dergelijk onderzoek ook minder kostbaar en sneller realiseerbaar. Dit is de opvatting van fora binnen de wereld van depressieonderzoek en die pleiten dan ook voor het opnemen van een placeboconditie in onderzoek en benadrukken de noodzaak daarvan. Dit geldt onder andere voor het European Expert Forum on Ethical Evaluation of Placebo-Controlled Studies in Depression (Adam e.a. 2005; Baldwin e.a. 2003), het National Institute of Mental Health (NIMH; Hyman & Shore 2000), de National Depressive and Manic-Depressive Association (Charney e.a. 2002) en de FDA (Laughren 2001). In Europa willen de ministerraad van de Europese Unie en de EMEA (Helmchen 2005) het gebruik van placebocondities niet uitsluiten.

CONCLUSIE EN PLEIDOOI

Het standpunt dat de werkzaamheid van antidepressieve behandelingen is bewezen, is veel minder hard dan jarenlang werd verondersteld, zeker als we de behandelingen corrigeren voor het placebo-effect. Het wordt in toenemende mate duidelijk dat er nog geen onomstreden effectieve behandeling bestaat voor depressies waarbij het effect van de behandeling uitsluitend is toe te schrijven aan de toegepaste interventie (Dehue 2008; Nolen 2008). Daarom is het van groot belang voor de publieke en individuele gezondheid dat er effectieve interventies worden gevonden voor de bestrijding van depressie én dat we onderzoeken wat het werkzame element is in onze effectieve interventies. In dat kader is placebogecontroleerd onderzoek noodzakelijk.

We hebben aannemelijk gemaakt dat er op dit moment nog onvoldoende *evidence* bestaat voor

de behandeling van depressie waarbij het effect uitsluitend toe te schrijven is aan de interventie. Er bestaat, volgens de uitzonderingsbepalingen van de Verklaring van Helsinki, dan ook nog geen onomstreden 'beste huidige bewezen interventie'. Alleen al daarom is het gebruik van een placeboconditie gerechtvaardigd als we de werkzaamheid van een nieuwe interventie willen onderzoeken. Daarnaast is het ook op methodologische gronden niet te verdedigen geen placeboconditie in depressieonderzoek toe te staan, vanwege het grillige, variabele en onvoorspelbare karakter van een placeboconditie bij depressies.

Wij pleiten er dan ook voor dat in studies naar de werkzaamheid van nieuwe interventies bij depressie het opnemen van een placeboconditie eerder regel dan uitzondering zou moeten zijn. Wanneer patiënten aan een onderzoek deelnemen waaruit na afloop door het ontbreken van een placeboconditie geen valide conclusies kunnen worden getrokken, is een dergelijk onderzoek onethisch. In ons voorbeeld van het onderzoek naar de werkzaamheid van licht in vergelijking met een placeboconditie, zou het niet opnemen van die placeboconditie tot onjuiste conclusies hebben kunnen leiden, wat dus betekent dat juist de door de METC bepleitte onderzoeksopzet als onethisch zou moeten worden beschouwd.

Tevens pleiten wij ervoor dat bij multicenteronderzoek, waarbij de deelnemende instituten de Verklaring van Helsinki onderschrijven, het oordeel van de METC van het penvoerende instituut richtinggevend moet zijn, waarna men in andere instellingen alleen nog marginaal hoeft te toetsen. Dit is al zo geregeld in Nederland, waarbij het oordeel van één METC maatgevend is en de lokale METC alleen nog de lokale uitvoerbaarheid hoeft te beoordelen (Evers 2008). Wij pleiten ervoor deze regelgeving uit te breiden naar de Europese Unie, zoals ook de EMEA tegenwoordig geneesmiddelen voor registratie op Europees niveau beoordeelt en niet meer landelijk. Tot slot zouden wij het liefst zien dat deze regeling ook uitgebreid zou worden naar onderzoek dat in samenwerking met universiteiten uit de VS of Canada wordt uitgevoerd.

NOOT

1 Een verkorte versie van dit artikel is verschenen onder de titel 'Pleidooi voor placebogebruik in depressieonderzoek' in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (2009, 153, A459).

LITERATUUR

- Adam, D., Kasper, S., Möller, H.-J., e.a. (2005). Placebo-controlled trials in major depression are necessary and ethically justifiable. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255, 258-260.
- Antonuccio, D.O., Danton, W.G., DeNelsky, G.Y., e.a. (1999). Raising questions about antidepressants. *Psychotherapy & Psychosomatics*, 68, 3-14.
- Baldwin, D., Broich, K., Fritze, J., e.a. (2003). Placebo-controlled studies in depression: necessary, ethical and feasible. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 253, 22-28.
- Bowden, C-L., Calabrese, J.R., McElroy, S.L., e.a. (2000). A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57, 481-489.
- Burg, W. van den (2005). De effectiviteit van SSRI's en andere antidepressiva. *Maandblad Geestelijke Volksgezondheid*, 60, 235-246.
- Charney, D.S., Nemeroff, C.B., Lewis, L., e.a. (2002). National depressive and manic-depressive association consensus statement on the use of placebo in clinical trials of mood disorders. *Archives of General Psychiatry*, 59, 262-270.
- Dingwall, R. (2006). Confronting the ant-democrats: the unethical nature of ethical regulation in social science. *Medical Sociology*, online 1, 51-58.
- Ehni, H.-J., & Wiesing, U. (2007). International ethical regulations on placebo-use in clinical trials: a comparative analysis. *Bioethics*, 22, 64-74.
- Dehue, T. (2008). *De depressie-epidemie*. Amsterdam/Antwerpen: Augustus.
- Desan, P.H., Weinstein, A.J., Michlak, E.E., e.a. (2007). A controlled trial of the Litebook light-emitting diode (LED) light therapy device for treatment of seasonal affective disorder (SAD). *BMC Psychiatry*, 7, 38.
- Enserink, M. (1999). Can placebo be the cure? *Science*, 284, 238-240.
- Evers, J.L.H. (2008). Onnodig traag verlopende medisch-ethische toestemming voor multicentrische klinische trial. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 152, 2062-2064.
- Giles, J. (2005). Researchers break the rules in frustration at review board. *Nature*, 438, 136-135.

- Golden, R.N., Gaynes, B.N., Ekstrom, R.D., e.a. (2005). The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 656-662.
- Hearnshaw, H. (2004). Comparison of requirements of research ethics committees in 11 European countries for a non-invasive interventional study. *BMJ*, 328, 140-141.
- Helmchen, H. (2005). Ethische Implikationen plazebokontrollierter Prüfungen von Psychopharmaka. *Der Nervenarzt*, 76, 1319-1329.
- Hyman, S.E., & Shore, D. (2000). An NIMH perspective on the use of placebos. *Biological Psychiatry*, 47, 689-691.
- Hypericum Depression Trial Study Group (2002). Effect of hypericum perforatum (St John's Wort) in major depressive disorder. *JAMA*, 287, 1807-1814.
- Khan, A., Warner, H.A., & Brown, W.A. (2000). Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials. *Archives of General Psychiatry*, 57, 311-317.
- Khan, A., Kolts, R., Rapaport, M.H., e.a. (2005). Magnitude of placebo response and drug-related differences across psychiatric disorders. *Psychological Medicine*, 35, 743-749.
- Kirsch, I., & Sapirstein, G. (1998). Listening to Prozac but hearing placebo: a meta analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment*, 1, 0002a.
- Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B., e.a. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine*, 5, e45.
- Koorengel, K.M., Gordijn, M.C.M., Beersma, D.G.M., e.a. (2001). Extraocular lighttherapy in winter depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*, 50, 691-698.
- Kupfer, D.J., & Frank, E. (2002). Placebo in clinical trials for depression. *JAMA*, 287, 1853-1854.
- Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ (2005). *Multidisciplinaire richtlijn voor de diagnose en behandeling van volwassen mensen met een depressie*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Laughren, T.P. (2001). The scientific and ethical basis for placebo-controlled trials in depression and schizophrenia: an FDA perspective. *European Psychiatry*, 16, 418-423.
- López-Muñoz, F., Alamo, C., Dudley, M., e.a. (2007). Psychiatry and political-institutional abuse from the historic perspective: The ethical lessons of the Nuremberg Trial on their 60th anniversary. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31, 791-806.
- Martinson, B.C., Anderson, M.S., Crain, A.L., e.a. (2005). Scientists behaving badly. *Nature*, 435, 737-738.
- Meesters, Y., van Os, T.W.D.P., Grondsma, K., e.a. (1997). Light box vs Light Visor; bright white vs infrared or placebo light. Society for Light Treatment and Biological Rhythms, abstracts 9, 27.
- Meesters, Y., & van den Hoofdakker, R.H. (1998). Winterdepressie en lichttherapie II: prevalentie, etiologie, pathogenese en werkingsmechanisme. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 266-276.
- Meesters Y., Ruitter, M.J., & Nolen, W.A. (2009). Pleidooi voor placebogebruik in depressieonderzoek. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 153, A459.
- Miller, F.G. (2000). Placebo-controlled trials in psychiatric research: an ethical perspective. *Biological Psychiatry*, 47, 707-716.
- Miller, F.G. (2002). What makes placebo-controlled trials unethical? *The American Journal of Bioethics*, 2, 3-9.
- Nolen, W.A., & Engberts, D.F. (2000). Klinisch-wetenschappelijk onderzoek in de psychiatrie: ethische en juridische aspecten. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 42, 575-584.
- Nolen, W.A. (2008). Vijftig jaar farmacotherapie van stemmingsstoornissen: zijn de verwachtingen uitgekomen? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 50 (Suppl. 2), 111-116.
- Puzyński, S. (2004). Placebo in the investigation of psychotropic drugs, especially antidepressants. *Science and Engineering Ethics*, 10, 135-142.
- Quitkin, F.M. (1999). Placebos, drug effects, and study design: a clinician's guide. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 829-836.
- Reesal, R.T., & Lam, R.W. (2001). Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders II: Principles of management. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46 (suppl. 1), 21S-28S.
- Rice, T.W. (2008). The historical, ethical, and legal background of human-subjects research. *Respiratory Care*, 53, 1325-1329.
- Richter, P., Bouhuys, A.L., van den Hoofdakker, R.H., e.a. (1992). Imaginary versus real light for winter depression. *Biological Psychiatry*, 31, 534-536.
- Rief, W., Nestoriuc, Y., Weiss, S., e.a. (2009). Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. (2009): *Journal of Affective Disorder*, 118, 1-8.
- Santvoort, H.C. van, Besselink, M.G.H., & Gooszen, H.G. (2008). Het verkrijgen van medisch-ethische goedkeuring voor een multicentrische, gerandomiseerde trial: prospectieve evaluatie van een moeizaam proces. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 152, 2077-2083.
- SBU (2007). *Light therapy for depression, and other treatment of seasonal affective disorder. A systematic review. Revision of chapter 9 in SBU report treatment of depression (2004), nr. 166/2. (Report nr. 186)*. Stockholm: SBU.

- Storosum, J.G., van Zwieten, B.J., van den Brink, W., e.a. (2001). Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 1271-1275.
- Teijlingen, E.R. van, Douglas F., & Torrance, N. (2008). Clinical governance and research ethics as barriers to UK low-risk population-based health research. *BMC Public Health*, 8, 396.
- Touitou, Y., Smolensky, M.H., & Portaluppi, F. (2006). Ethics, standards, and procedures of animal and human chronobiology research. *Chronobiology International*, 23, 1083-1096.
- Walsh, B., Seidman, S.N., Sysko R., e.a. (2002). Placebo response in studies of major depression. *JAMA*, 287, 1840-1847.
- Waring, D.R. (2008). The antidepressant debate and the balanced placebo trial design: an ethical analysis. *International Journal of Law and Psychiatry*, 31, 453-462.
- Wet van 26 februari 1998, houdende regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen). *Staatsblad*, 161.

AUTEURS

Y. MEESTERS is klinisch psycholoog, psychotherapeut en onderzoeker, Universitair Centrum Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum (UMC) Groningen.

M.J. RUITER is GZ-psycholoog/onderzoeker, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

W.A. NOLEN is hoogleraar Psychiatrie, in het bijzonder Emotionele Stoornissen, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

Correspondentieadres: dr. Y. Meesters, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen, Huispostcode CC32, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

E-mail: y.meesters@psy.umcg.nl

Strijdige belangen: W.A. Nolen ontving subsidies van NWO, Zon-Mw, Stanley Medical Research Institute, AstraZeneca, Eli Lilly, Glaxo-SmithKline en Wyeth; hij ontving honoraria als spreker/voorzitter van AstraZeneca, Eli Lilly, Pfizer, Servier en Wyeth en hij was lid van adviesraden van AstraZeneca, Cyberonics, Pfizer en Servier.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-12-2009.

SUMMARY

Is it acceptable to use placebos in depression research? – Y. Meesters, M.J. Ruiter, W.A. Nolen –

The use of placebos in an investigation into the efficacy of a new type of treatment for winter depression was not approved by a medical ethics committee because some test subjects receiving placebos might thereby be deprived of an effective treatment. According to the authors, the committee's decision constituted an impediment to research and prevented a thorough investigation of a possible new type of treatment. In this essay it is argued that the use of placebos in depression research is ethically acceptable.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)8, 575-582]

KEY WORDS depression research, ethics, placebo