

Hoe representatief zijn bevindingen uit trials voor de dagelijkse psychiatrische praktijk?

H.L. VAN



ARTIKEL



Circa 15 jaar geleden gingen Zimmerman e.a. op hun algemene polikliniek na hoeveel van de patiënten met een depressieve stoornis in aanmerking zouden komen voor een antidepressivum. Na het toepassen van de meest voorkomende exclusiecriteria was dat slechts 14%. Onlangs herhaalden dezelfde auteurs deze exercitie. Nu bleek slechts 9% nog in aanmerking te komen (Zimmerman e.a. 2019). Vooral nog verbetert de representativiteit dus niet.

Bij psychotherapiestudies speelt dit in vergelijkbare mate. Lorenzo e.a. (2018) inventariseerden uit 15 meta-analyses de meest toegepaste exclusiecriteria bij psychotherapie en bij antidepressiva. Voor beide gold dat bij circa driekwart suïcidaliteit (!), psychotische symptomen en comorbide verslaving als uitsluitingscriterium vermeld werden. Er was een klein verschil in de zin dat men in psychotherapiestudies vaker iets lichtere vormen van depressies en comorbide trauma of boulimie includeerde, terwijl in antidepressivastudies meer mensen terecht kwamen met ernstiger depressieve symptomen.

Representativiteitsprobleem

Het representativiteitsprobleem speelt ook in andere vakgebieden zoals de cardiologie en oncologie (Kennedy-Martin e.a. 2015). Gemeenschappelijk is telkens dat patiënten met hogere leeftijd, hoger risico of uit lagere economische klassen minder geïncludeerd worden. In de cardiologie blijkt verder een relatieve ondervertegenwoordiging van vrouwen en in de psychiatrie van patiënten met comorbide verslavingsproblematiek. Daarnaast treedt bias op doordat sommige groepen minder vaak *informed consent* geven. In de oncologie zijn dat patiënten met angst voor randomisatie naar een placeboarm; in de psychiatrie patiënten bij wie meer agressieproblematiek speelt.

Nieuwe interventies worden vaak in eerste instantie getest in zogeheten *exploratory* trials, die zijn bedoeld om aan te tonen dat een interventie kan werken onder zo optimaal mogelijke omstandigheden (Tosh e.a. 2011). Mede door het probleem van representativiteit leidt dit echter tot te hoge verwachtingen van effecten van (nieuwe) interventies. Dat wordt ook bevestigd in een Nederlandse studie. In RCT's bleken de gemiddelde effectgroottes tweemaal zo hoog als bij een reguliere populatie van een polikliniek (van der Lem e.a. 2015).

Dit zijn geen nieuwe constatering. Het probleem blijft echter onverminderd actueel en er is terecht daarom weer toenemend aandacht voor (Sherman e.a. 2016).

Vergroten van representativiteit

Er zijn verschillende niveaus waarop oplossingen zijn gezocht. Ten eerste het uitvoeren van pragmatische RCT's waarin men interventies vergelijkt zoals die in de dagelijkse klinische praktijk worden toegepast. Er is wel verwarring over deze term en geregeld worden trials voorzien van het adjectief 'pragmatisch' in de titel, terwijl de vraag is of ze dat daadwerkelijk zijn (Dal-Ré e.a. 2018). Er is daarom nu een set van criteria geformuleerd. Het moet o.a. om reeds bestaande behandelingen gaan en een grote heterogeen samengestelde patiëntenpopulatie betreffen. Voorts dient de vergelijkingsconditie geloofwaardig te zijn, dus niet een placebo of een wachtlijst, en hoeven behandelaars en patiënten niet blind te zijn voor de conditie.

Het zijn trials waarbij patiënten zelf goed bij de opzet en uitvoering betrokken kunnen worden. In de cardiologie bijv. loopt een studie met inclusie van ruim 20.000 deelnemers naar de beste dosering van acetylsalicylzuur ter voorkoming van hartaanvallen (Faulkner e.a. 2018). Patiëntvertegenwoordigers adviseren over de rekrutering en bij het bepalen wat vanuit hun perspectief de belangrijkste uitkomst is. In de psychiatrie zijn dergelijke grote trials nog weinig voorhanden, o.m. vanwege de hoge uitvoeringskosten en de benodigde (internationale) samenwerking.

Een tweede bron zijn omvangrijke cohortstudies. Daar zijn in de psychiatrie goede voorbeelden van, zoals het Adult Improving Access to Psychological Therapies (IAPT)-project in Engeland. In dit programma biedt men laagdrempelig behandeling voor depressie en angststoornissen. Inmiddels worden jaarlijks ruim 500.000 mensen behandeld en veel wordt eenduidig online geregistreerd. Dat levert nuttige informatie over de zorg. Zo vond men verschillen in uitkomsten tussen de behandelcentra. Behoudens een relatie met het welvaarniveau van de regio, is ook de wijze waarop het centrum georganiseerd is en een soepele stepped-carebenadering kent voorspellend (Clark e.a. 2018).

Een andere methode die psychiaters veel informatie oplevert over effecten in de reguliere praktijk is gebaseerd op omvangrijke landelijke registraties. Deze zijn vooral uit Scandinavische landen beschikbaar. Ze laten bijvoorbeeld zien dat de levensverwachting van de mensen bij wie ooit een persoonlijkheidsstoornis gediagnosticeerd is 20 jaar lager is dan de gemiddelde bevolking, vooral door hogere incidentie van suïcide, ongelukken en meer somatische aandoeningen (Björkenstam e.a. 2015). Dit informeert ons over de noodzaak van behandeling van deze stoornissen.

Uit dergelijke registers kan men soms ook een idee verkrijgen over de effectiviteit van regulier uitgevoerde behandelingen. Recent is daarover gerapporteerd bij 30.000 Zweedse patiënten met de diagnose schizofrenie. Quetiapine bleek het meest gebruikte antipsychoticum, maar was tegelijkertijd het hoogst gerelateerd aan recidiefpercentages van heropnames. Het gebruik van de depotvorm van een antipsychoticum leidde tot een kwart minder heropnames. Uit directe vergelijkingen in RCT's komt dit niet naar voren (Tiihonen e.a. 2017).

Microniveau van casestudies

Behoudens grote cohorten of registers kan analyse van individuele behandelingen in caseries of in experimentele n=1-studies verdieping aan kennis geven. Hierbij volgt men een klein aantal patiënten intensief met zeer frequente metingen, liefst ook met reallife-informatiebronnen van buiten de spreekkamer, verzameld met apps of sms'en.

AUTEUR

RIEN VAN, opleider psychiatrie, Arkin, directeur behandelzaken, NPI, onderdeel van Arkin, Amsterdam, en hoofdredacteur *Tijdschrift voor Psychiatrie*.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Rien Van, Arkin Opleiding Psychiatrie, Baarsjesweg 224, 1058 AA Amsterdam.
E-mail: rien.van@arkin.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

TITLE IN ENGLISH

How representative are findings from trials for daily psychiatric practice?

De frequente metingen geven een indruk van de wijze waarop de verbeteringen of verslechtingen van symptomen in het leven van de patiënt optreden en wat potentieel beïnvloedbare factoren zijn. Deze methodes zijn tevens nuttig om theoretische concepten uit te werken op individueel niveau, wat weer kan leiden tot aanpassingen van de theorie (Kazdin 2019).

Geheel niet gerepresenteerde patiënten

Geregeld heeft de psychiater te maken met patiënten die in geen enkel onderzoek terechtkomen, ook niet in casestudies, vanwege o.m. onuitvoerbaarheid van frequente metingen. Zij zijn gekenmerkt door combinaties van multiple diagnoses, persoonlijkheidsstoornissen, dwangtrajecten en herhaaldelijke behandelresistentie. Herstelgerichte interventies lukken evenmin, bijvoorbeeld door voortdurende automutilatie of suïcidedreiging, agressie of meerdere intoxicaties. Een deel van deze patiënten verblijft altijd nog op langdurige klinische voorzieningen, anderen verkommeren thuis of drinken zich, in geval van alcoholverslaving, soms letterlijk dood.

Klinische vignetbeschrijvingen zijn dan de enige mogelijkheid voor kennisuitbreiding. Deze worden echter niet gegroepeerd om tot lessen van algemeen belang te komen. Wellicht is daar een aparte beschrijving voor nodig zoals in een single-casearchief. Een geslaagd voorbeeld hiervan komt uit het vakgebied van de langdurige psychoanalytische psychotherapie en de psychoanalyse. Door o.m. de grote diversiteit in uitvoeringspraktijk, lange duur van behandelingen en inclusieproblemen is het niet goed mogelijk om tot onderzoek te komen. In een single-casearchief zijn alle gepubliceerde vignetten verzameld en nieuwe casussen kunnen worden toegevoegd. Inmiddels zijn er ruim 4000 beschikbaar en de clinicus kan met zoektermen casussen opzoeken die lijken op een voorliggende casus en lezen hoe het eerder is aangepakt (<https://single-casearchive.com>; Desmet e.a. 2013).

Naar een gedifferentieerd evidentiebouwwerk

Het representativiteitsprobleem van RCT's is nog immer actueel en het is daarom goed dat het weer in de belangstelling staat. Het gebruik van aanvullende informatiebronnen en alternatieve onderzoeksopzetten kan veel relevante evidentie voor de dagelijkse praktijk van de psychiater opleveren. Dit is hard nodig want er heerst te veel scepsis over wetenschap in de psychiatrie, wat begrijpelijk wordt als men zich realiseert dat het merendeel van de eigen patiënten niet eens in trials zou terechtkomen. Daardoor heerst er ook veel onzekerheid over het toepassen van evidentie en het maakt de psychiatrie als geheel te gevoelig voor allerlei hypes en implementatie van (nieuwe) benaderingen waarvoor weinig tot geen bewijs is.

Door de aanvullende bronnen van evidentie ontstaat een gedifferentieerd bouwwerk van kennis. Dit is een rijkdom, maar tegelijkertijd compliceert het de interpretatie. Richtlijnen en zorgstandaarden zijn nuttig, maar de vraag blijft hoe conflicterende bevindingen tussen trials en grote cohorten gewogen moeten worden. Refererend aan de genoemde studie over antipsychotica: mag deze leiden tot een aanbeveling voor gebruik van depotvorm terwijl dat niet uit RCT's komt? Bovendien worden richtlijnen en zorgstandaarden te weinig frequent geactualiseerd en soms ook gehinderd door onderliggende belangenstrijd, wat de helderheid of acceptatiegraad niet altijd ten goede komt.

Evidence-informed

Het blijft nodig dat psychiaters zelf wetenschappelijk blijven nadenken over hun klinische zorg en bijvoorbeeld eenvoudig een *patient-intervention-comparison-outcome* (PICO) kunnen uitvoeren. Of wellicht in de toekomst een single-casearchief kunnen raadplegen over een patiënt die buiten alle soorten studies valt. Het is dus meer dan welkom dat de wetenschappelijke vorming in de nieuwe Nederlandse opleidingseisen wordt versterkt. In Vlaanderen was dat al het geval. Als onderdeel van het 'levenslang leren' blijft het echter niet alleen voor opleidingen, maar voor elke psychiater van belang het *evidence-informed* werken als competentie levend te houden.

LITERATUUR

- Björkenstam C, Björkenstam E, Gerdin B, Ekselius L. Excess cause-specific mortality in out-patients with personality disorder. *BJPsych open* 2015; 1(1): 54-5. doi:10.1192/bjpo.bp.115.000356
- Clark DM, Canvin L, Green J, Layard R, Pilling, Janecka M. Transparency about the outcomes of mental health services (IAPT approach): an analysis of public data. *Lancet* 2018; 391: 679-86.
- Dal-Ré R, Janiaud P, Ioannidis JPA. Real-world evidence: How pragmatic are randomized controlled trials labeled as pragmatic? *BMC Medicine* 2018; 16: 49.
- Desmet M, Meganck R, Seybert C, Willemsen J, Van Camp I, Geerardyn F, e.a. Psychoanalytic single cases published in ISI-ranked journals: the construction of an online archive. *Psychother Psychosom* 2013; 82: 120-1.
- Faulkner M, Alikhaani J, Brown L, Cruz H, Davidson D, Gregoire K, e.a. Exploring meaningful patient engagement in ADAPTABLE (Aspirin Dosing A Patient-centric Trial Assessing Benefits and Long-term Effectiveness). *Med Care* 2018; 56 (10 Suppl 1): S11-5.
- Kazdin AE. Single-case experimental designs. Evaluating interventions in research and clinical practice. *Behav Res Ther* 2019; 117: 3-17.
- Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, Robinson S, Johnston J. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials* 2015; 16: 495.
- Lem van der R, van der Wee NJA, van Veen T, Zitman FG. Generaliseerbaarheid van depressietrials naar de dagelijkse praktijk. *Tijdschr Psychiatr* 2015; 57: 579-87.
- Lorenzo-Luaces L, Zimmerman M, Cuijpers P. Are studies of psychotherapies for depression more or less generalizable than studies of antidepressants? *J Affect Dis* 2018; 234: 8-13.
- Sherman RE, Anderson S, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter N, e.a. Real-world evidence - What is it and what can it tell us? *N Engl J Med* 2016; 375: 2293-7.
- Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jenedius E, e.a. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 686-93.
- Tosh G, Soares-Weiser K, Adams C. Pragmatic vs explanatory trials: the Pragmascope tool to help measure differences in protocols of mental health randomized controlled trials. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13: 209-15.
- Zimmerman M, Balling C, Chelminski I, Dalrymple K. Have treatment studies of depression become even less generalizable? Applying the inclusion and exclusion criteria in placebo-controlled antidepressant efficacy trials published over 20 years to a clinical sample. *Psychother Psychosom* 2019; 88: 165-70.