

Databases om bruggen te slaan

De complexe problematiek van psychiatrische patiënten is zelden te vangen in de 'evidence' van gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek. Observationeel onderzoek biedt aanknopingspunten voor rationele farmacotherapie, maar dan moeten de observaties systematisch worden geanalyseerd.

J.J. Stolker, Altrecht geestelijke gezondheidszorg, afdeling Wier, Den Dolder/
Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for
Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht

E.R. Heerdink, Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht
Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht

De isoleercel van Parnassia Psychomedisch Centrum. Naar een goede farmacotherapie voor agressieregulatiestoornissen wordt nog gezocht.

In het artikel van Veeninga e.a. in dit tijdschrift wordt verslag gedaan van een onderzoek naar redenen van het voorschrijven van onlogische combinaties van psychofarmaca (blz. 266-270). Zij geven aan dat ruim 40% van de patiënten op vier klinische afdelingen van een psychiatrisch ziekenhuis een irrationele combinatie gebruikt. In ruim 43% van de redenen speelden hiervoor niet-farmacologische argumenten een rol.

Voor het voorschrijven van veel combinaties van psychofarmaca is niet of nauwelijks wetenschappelijk bewijs. Wat er in de praktijk gebeurt, staat kennelijk nogal eens ver af van resultaten van wetenschappelijk onderzoek.

In dit artikel gaan wij, na het bespreken van enkele ontwikkelingen in de psychiatrie van de afgelopen vijftig jaar en de betekenis van 'evidence-based medicine' (EBM) voor de psychiatrie, in op de kloof tussen EBM en wat er in de alledaagse psychiatrische praktijk gebeurt. Tot slot wordt aangegeven hoe er een brug geslagen kan worden tussen EBM en de psychiatrische praktijk.

Ontwikkelingen in de psychiatrie

De afgelopen veertig jaar is de psychiatrie radicaal veranderd. In de jaren vijftig en zestig van de vorige eeuw werd weinig belang gehecht aan het stellen van een diagnose. Nadat de psychoanalyse lange tijd de psychiatrische praktijk had gedomineerd, werd het vaststellen van een psychiatrische stoornis belangrijker. Dit was het gevolg van toenemende aandacht voor de biologische psychiatrie, de richting binnen de psychiatrie die zich bezighoudt met de biologische achtergronden en oorzaken van psychiatrische stoornissen en diverse biologische behandelmethoden heeft opgeleverd [1]. Ontwikkelingen in de jaren zeventig op het gebied van psychiatrische diagnostiek resulteerden in een revisie van het "Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders" (DSM-III), het Amerikaanse handboek met richtlijnen voor het classificeren van psychiatrische stoornissen [2]. Hierdoor werd het mogelijk om psychiatrische



Kernpunten

- *Hoewel in de psychiatrie vaak combinaties van psychofarmaca worden voorgeschreven, is daarvoor weinig wetenschappelijk bewijs.*
- *De generaliseerbaarheid van behandelingen die in RCT's wel goed zijn onderzocht, is beperkt omdat voor deze onderzoeken voornamelijk homogene patiëntenpopulaties zijn geselecteerd.*
- *Behalve in een RCT kunnen effecten en veiligheidsaspecten van psychofarmaca in observationeel farmaco-epidemiologisch onderzoek worden bestudeerd, wat belangrijke aanvullende informatie kan opleveren.*
- *Het is van belang databases te ontwikkelen die gegevens over intra- en extramuraal psychofarmacagebruik en indicaties van dit gebruik, patiëntgegevens en laboratoriumgegevens bevatten, om farmaco-epidemiologisch onderzoek uit te voeren.*

stoornissen volgens strikte criteria te classificeren en werd het gemakkelijker wetenschappelijk onderzoek in de psychiatrie te doen [1].

Uit angst echter voor een te rigide wetenschappelijke benadering en als reactie op een sterk geloof in de biologische psychiatrie, werd de biologische psychiatrie en de psychofarmacologie doelwit van kritiek van de late jaren zestig tot de vroege jaren tachtig. De term antipsychiatrie werd in deze periode geïntroduceerd. In de visie van de antipsychiatrie wordt een psychiatrische patiënt gezien als het slachtoffer van een verwrongen maatschappij en een psychiatrische stoornis als het product van sociale, culturele of politieke wantoestanden. Veel minder aandacht ging uit naar het biologische verklaringsmodel van psychiatrische aandoeningen [1]. Het overvloedig voorschrijven van benzodiazepinen werd in deze periode uitgebreid bestudeerd en bediscussieerd [3]. Controverses over de veiligheid van deze middelen ontstonden in termen van afhankelijkheid, het risico op ongelukken en valincidenten en medicalisering van onderliggende psychologische en sociale problemen. Voor de farmaceutische industrie was dit een ongunstige periode om te investeren in de ontwikkeling van psychofarmaca.

Dit veranderde echter aan het eind van de jaren tachtig toen de psychiatrie geleidelijk weer meer biologisch werd en minder geïsoleerd van andere takken van de geneeskunde [4]. Psychofarmaca nemen op dit moment weer een belangrijke plaats in de behandeling van psychiatrische stoornissen in [5].

Evidence-based medicine

EBM werd eind jaren tachtig in de geneeskunde geïntroduceerd [6]. Het werd in een klimaat van een meer wetenschappelijke, rationele en biologische psychiatrie belangrijk voor de behandeling van patiënten met psychiatrische aandoeningen. EBM wordt gedefinieerd als het bewuste, expliciete en oordeelkundige gebruik van het beste wetenschappelijke bewijs bij beslissingen over de behandeling

van patiënten. De uitoefening van EBM is een gefaseerd proces. Na een nauwkeurige en beknopte formulering van een praktijkprobleem wordt op gestandaardiseerde wijze literatuur over dit probleem verzameld. Vervolgens wordt de literatuur op kwaliteit en toepasbaarheid beoordeeld en worden aanbevelingen uit de literatuur toegepast [6]. Dit proces is een van de peilers waarop richtlijnen voor de behandeling van patiënten zijn gebaseerd [7].

Bij de toepassing van EBM staat gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (randomised controlled trial; RCT) naar effecten van behandelingen als 'gouden standaard' bovenaan. In RCT's worden streng geselecteerde homogene patiëntenpopulaties onderzocht. Het meest geaccepteerde wetenschappelijke bewijs van het effect van een behandeling wordt geleverd door systematische overzichten van goed uitgevoerde RCT's. Op de tweede plaats komen quasi-experimentele designs waarbij geen randomisatie heeft plaatsgevonden en op de laatste plaats observationele onderzoeken.

Deze hiërarchie is aan commentaar onderhevig. In een recente publicatie wordt geconcludeerd dat de resultaten van goed uitgevoerd observationeel onderzoek vergelijkbaar zijn met de resultaten van RCT's [8]. Daarnaast wordt de huidige nadruk op EBM en de veronderstelling dat medische interventies altijd rationeel en meetbaar kunnen zijn, bekritiseerd. In een recente publicatie schrijven Faulkner en Thomas [9]:

*In de antipsychiatrie
werd een patiënt gezien als het
slachtoffer van een verwrongen maatschappij*

“Clinical effectiveness, if restricted to the narrow definition of ‘symptom relief’, may fail to take into account relevant aspects of people’s lives, aspects that may be crucial in determining an individual’s decision to continue treatment, remain in contact with services or indeed survive”. Een te grote nadruk op EBM oversimplificeert de complexe en interpersoonlijke aard van klinisch psychiatrische zorg en houdt geen rekening met de bijdrage van de persoonlijkheid en houding van de arts op het resultaat van de behandeling [10]. Patiënten kunnen het gevoel krijgen dat hun zorgen vergeten worden en dat ze niet veel meer zijn dan een ziekte die behandeld wordt. Psychiatrische patiënten zijn niet altijd gebaat bij een rigoureuze toepassing van EBM [11].

De klinische praktijk

De praktijk van de psychiatrie is weerbarstig. Patiënten presenteren zich zelden met een enkelvoudig psychiatrisch syndroom. De taak van de psychiater is om in individuele gevallen hoofd-, neven- en bijwerkingen van psychofarmaca af te wegen tegen patiëntenkenmerken en -voorkeuren [11]. ‘Evidence’ dat is gebaseerd op RCT's, is voor veel patiënten met complexe aandoeningen schaars.

Begin van dit jaar werd er een onderzoek gepubliceerd in het *American Journal of Psychiatry* naar in hoeverre de strenge in- en exclusiecriteria van RCT's waarin de werkzaamheid van antidepressiva wordt onderzocht, de generaliseerbaarheid van de resultaten van deze onderzoeken beperken. Het bleek dat slechts 14% van de depressieve patiënten die in de praktijk behandeld worden, aan de inclusiecriteria van RCT's voldoet [12]. Kennelijk worden in RCT's voor het grootste deel andere patiënten behandeld dan in de praktijk. Patiënten die deelnemen aan RCT's, blijken jonger, vaker man, vaker niet-blank, minder welvarend, minder hoog opgeleid en ernstiger ziek te zijn dan patiënten die van deelname zijn uitgesloten. Patiënten met comorbide psychiatrische of somatische stoornissen en patiënten met (ernstige) persoonlijkheidsstoornissen worden meestal van RCT's uitgesloten [10, 13].

Het gevolg van de zeer beperkte generaliseerbaarheid van de resultaten van RCT's is dat voor veel behandelingen van psychiatrische patiënten het wetenschappelijk bewijs gering is. Patiënten, artsen en beleidsmakers hebben juist behoefte aan informatie over de effectiviteit en veiligheid van behandelingen in de alledaagse praktijk [14].

Een voorbeeld van comorbide en complexe aandoeningen waarmee psychiaters in de praktijk vaak van doen hebben, zijn agressie-regulatiestoornissen. Ze komen veel voor in de psychiatrie [15], zijn vaak moeilijk te behandelen en zijn een belangrijke reden om psychofarmaca voor te schrijven [16]. Allerlei psychofarmaca en combinaties daarvan worden voor agressie voorgeschreven, zoals antipsychotica, benzodiazepinen, antidepressiva, lithium en anticonvulsiva [17].

In recent onderzoek bij patiënten met psychiatrische comorbiditeit wordt aangetoond dat agressie-regulatiestoornissen samenhangen met polyfarmacie. Wij bestudeerden determinanten van polyfarmacie in een groep van zwakbegaafde en verstandelijk gehandicapte patiënten met psychiatrische aandoeningen en/of gedragsproblemen [18]. Gegevens werden verzameld van 96 patiënten die voor de eerste maal op een in deze patiënten gespecialiseerde psychiatrische afdeling waren opgenomen. De meeste patiënten hadden een uitgebreide voorgeschiedenis van psychiatrische opnames of opnames op gespecialiseerde afdelingen van voorzieningen voor verstandelijk gehandicapten. Bijna de helft van de patiënten gebruikte meerdere psycho-

farmaca tegelijkertijd. Dit was geassocieerd met een langdurige opname, psychose, agressief gedrag, bizar gedrag en aandachtvragend gedrag. Er wordt geconcludeerd dat waarschijnlijk als gevolg van moeilijkheden in het hanteren van aandoeningen die met agressie gepaard gaan, polyfarmacie wordt toegepast.

In een ander onderzoek dat verricht werd bij 1456 verstandelijk gehandicapte bewoners van gezinsvervangende tehuizen in Nederland, bleek dat 17,3% van

Allerlei psychofarmaca en combinaties daarvan worden voor agressie voorgeschreven

395 bewoners met gedragsproblemen drie of meer psychofarmaca gebruikte in vergelijking met 7,3% van 1061 aselekt gekozen bewoners [19].

Hoewel de problemen die bovengenoemde patiënten in de praktijk kunnen geven, groot zijn, is er voor het voorschrijven van psychofarmaca voor agressie-regulatiestoornissen slechts weinig wetenschappelijk bewijs voorhanden [17]. In Nederland zijn voor (psychotische) agitatie slechts enkele antipsychotica in de jaren zestig en zeventig geregistreerd toen de eisen voor registratie van een geneesmiddel nog minder streng waren [20].

Observationeel onderzoek: een brug?

De grote verschillen tussen patiënten die deelnemen aan RCT's en complexe patiënten uit de klinische praktijk vormen een (gedeeltelijke) verklaring voor het gegeven dat polyfarmacie zo vaak voorkomt in de psychiatrische praktijk. RCT's blijven ook voor complexe psychiatrische patiënten de 'gouden standaard' voor het aantonen van de werkzaamheid en veiligheid van psychofarmaca en meer RCT's zijn nodig om psychofarmaca te bestuderen in 'lastig te onderzoeken' patiëntenpopulaties en voor 'lastig te onderzoeken' indicaties zoals agressie-regulatiestoornissen. Dat dit niet onmogelijk is, blijkt uit een recente meta-analyse naar de effectiviteit van risperidon in de behandeling van agressie bij schizofrene patiënten [21].

De farmaceutische industrie is echter soms niet geïnteresseerd om een middel nadat het voor een ➔

CARPALETUNNELSYNDROOM

Patiënten met het carpaletunnelsyndroom hebben baat bij een twee- tot vierweekse kuur met lage doses orale steroïden, aldus het *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [2002;73:710-4]. De bij carpaletunnelsyndroom optredende afknelling van een zenuw wordt veroorzaakt door overbelasting van hand en vinger. Het syndroom gaat gepaard met verlamingsverschijnselen in de vingertoppen. 109 patiënten met het syndroom kregen gedurende twee weken dagelijks 20 mg prednisolon. Vervolgens kreeg de ene helft twee weken dagelijks 10 mg prednisolon, de andere helft kreeg placebo. In de eerste groep zag men na een maand bij 66% verbetering en aan het einde van de studie bij 49%. In de tweede groep was dit respectievelijk 48,2% en 35,7%. De uitkomsten op de lange termijn verschilden niet significant. Volgens de onderzoekers biedt behandeling met steroïden een alternatief voor operatief ingrijpen. Reuters Health citeerde op 16 december een onderzoeker die waarschuwt voor bijwerkingen. Bovendien zouden sommige patiënten toch langdurig steroïden gaan gebruiken.



specifieke indicatie is geregistreerd, in andere patiëntenpopulaties te onderzoeken en voor andere indicaties te registreren. Redenen hiervoor kunnen bedrijfs-economisch zijn: de kosten en baten staan onvoldoende met elkaar in verhouding of op het vlak van productaansprakelijkheid: het betrokken farmaceutisch bedrijf kan alleen worden aangesproken op (ernstige) bijwerkingen wanneer een middel voor de indicatie waarvoor het wordt voorgeschreven, geregistreerd is [22].

Behalve in een RCT kunnen effecten en veiligheidsaspecten van psychofarmaca in de klinische praktijk in observationeel farmaco-epidemiologisch onderzoek worden bestudeerd. Dit onderzoek kan belangrijke aanvullende informatie opleveren. Zo vonden Meijer e.a. in een recent onderzoek naar antidepressiva dat ongeveer eenderde van patiënten die een SSRI gebruiken, gedurende een periode van drie maanden twee of meer dagen zijn medicijnen niet inneemt, waardoor een verslechtering van de psychische conditie kan optreden [23]. Van Eijk e.a. toonden aan dat ondanks de bijwerkingen veel artsen niet aarzelen om sterk anticholinerg werkende antidepressiva aan oudere patiënten voor te schrijven [24].

Door het gebrek aan randomisatie in observationeel onderzoek moet men voorzichtig zijn met uitspraken over de effectiviteit van de onderzochte middelen. Het is meestal niet goed mogelijk de indicatie voor het toepassen van de te vergelijken behandelingen in maat en getal uit te drukken en voor eventuele verschillen in de te vergelijken groepen te corrigeren. Deze verstoring blijkt overigens in de praktijk vaak mee te vallen [25]. Een belangrijk voordeel is dat de resultaten van dit type onderzoek in tegenstelling tot de uitkomsten van RCT's zeer goed generaliseerbaar zijn naar patiënten in de klinische praktijk. Met name bij 'moeilijk te onderzoeken' indicaties en 'moeilijk te onderzoeken' populaties kan observationeel onderzoek een belangrijke rol spelen in het slaan van een brug tussen uitkomsten van RCT's en de klinische praktijk.

Met gebruik van databases kunnen gegevens worden verzameld om farmaco-epidemiologisch onderzoek uit te voeren. In de meeste bestaande databases ontbreken echter gegevens over opnames in

*Resultaten van observationeel
onderzoek zijn zeer goed
generaliseerbaar naar de klinische praktijk*

de psychiatrie. Daarom is het van belang om in samenwerking met apothekers, artsen en andere professionals in intra- en extramurale voorzieningen databases te ontwikkelen die gegevens over psychofarmacagebruik, indicaties van dit gebruik, patiëntgegevens en laboratoriumgegevens bevatten [16]. Op deze wijze kan ook de effectiviteit en veiligheid van polyfarmacie in diverse psychiatrische populaties, waar dringend behoefte aan is, nader worden onderzocht ●

LITERATUUR

- Shorter E. A history of psychiatry: from the era of the asylum to the age of prozac. New York: John Wiley & Sons; 1997.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3e ed. (DSM-III). Washington: American Psychiatric Association; 1980.
- Lader M. Benzodiazepines – the opium of the masses? *Neuroscience* 1978;3:159-65.
- Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998;155:457-69.
- Pieters T, Te Hennepe M, De Lange M. Pillen & psyche: culturele eb- en vloedbewegingen. Medicamenteus ingrijpen in de psyche [werkdokument 87]. Den Haag: Rathenau Instituut; 2002.
- Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1992;268:2420-5.
- Jackson R, Feder G. Guidelines for clinical guidelines. *BMJ* 1998;317:427-8.
- Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-92.
- Faulkner A, Thomas P. User-led research and evidence-based medicine. *Br J Psychiatry* 2002;180:1-3.
- Williams DDR, Garner J. The case against 'the evidence': a different perspective on evidence-based medicine. *Br J Psychiatry* 2002;180:8-12.
- Kaasenbrood AJA. Evidence-based psychiatrisch handelen: uitkomsten van onderzoek en de medische praktijk. *Med Contact* 1996;51:1503-5.
- Zimmerman M, Mattia JJ, Posternak MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *Am J Psychiatry* 2002;159:469-73.
- Zielhuis GA. Dwalingen in de methodologie. XXIV. Problemen bij het generaliseren van gerandomiseerd interventieonderzoek bij geselecteerde patiëntenpopulaties. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1860-4.
- Wells KB. Treatment research at the crossroads: the scientific interface of clinical trials and effectiveness research. *Am J Psychiatry* 1999;156:5-10.
- Nijman H. Aggressive behavior of psychiatric inpatients. [Dissertatie]. Maastricht: Universiteit van Maastricht; 1999.
- Stolker JJ. Struggles in prescribing: determinants of psychotropic drug use in multiple clinical settings. [Dissertatie]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2002.
- Tuinier S, Verhoeven WMA, Panhuis PJA, et al. Diagnostiek, neurobiologie en farmacotherapie van agressieve gedragsstoornissen: een overzicht van de stand van zaken. In: Tuinier S, Verhoeven WMA, Panhuis PJA, red. *Behandlungsstrategieën bij agressieve gedragsstoornissen*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 2000:67-102.
- Stolker JJ, Heerdink ER, Leufkens HG, et al. Determinants of multiple psychotropic drug use in patients with mild intellectual disabilities or borderline intellectual functioning and psychiatric or behavioral disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 2001;23:345-9.
- Stolker JJ, Koedoot PJ, Heerdink ER, et al. Psychotropic drug use in intellectually disabled group-home residents with behavioural problems. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:19-23.
- Antipsychotica. In: *Repertorium 2001/2002*. Bergen: Van der Linden Medisch; 2002:961-1008.
- Aleman A, Kahn RS. Effects of the atypical antipsychotic risperidone on hostility and aggression in schizophrenia: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:289-93.
- Hekster YA, Lisman JA, Heijmenberg GM, et al. Het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicatie. *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34:139-47.
- Meijer WE, Bouvy ML, Heerdink ER, et al. Spontaneous lapses in dosing during chronic treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;179:519-22.
- Van Eijk ME, Bahri P, Dekker G, et al. Use of prevalence and incidence measures to describe age-related prescribing of antidepressants with and without anticholinergic effects. *J Clin Epidemiol* 2000;53:645-51.
- Zielhuis GA. Dwalingen in de methodologie. XX. Randomisatie als middel tegen verstoring door indicatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1528-31.

Correspondentie kan worden gericht aan dr. J.J. Stolker, Altrecht ggz, afdeling Wier, Dolderseweg 164, 3734 BN Den Dolder, e-mail j.stolker@altrecht.nl.