

**Samenvatting
Dankwoord
List of publications
About the author
Dissertation series**

8



SAMENVATTING

Depressie en angststoornissen komen veel voor. Van de Westerse bevolking heeft 16% en 20% van de mensen heeft ooit in hun leven een depressie, respectievelijk angststoornis doorgemaakt. Depressie en angststoornissen gaan na een eerste episode niet altijd helemaal over en kunnen ook in alle hevigheid terugkomen. Patiënten hebben een verminderde kwaliteit van leven, hebben meer andere lichamelijke ziekten en plegen ook vaker zelfmoord in vergelijking met de rest van de bevolking. Verder is er een aanzienlijke impact op het persoonlijke leven van patiënten.

Op dit moment zijn twee soorten behandelingen beschikbaar voor depressie en angststoornissen. Dit kan zijn met geneesmiddelen, maar ook met psychotherapie waarbij de patiënt technieken en inzichten aanleert om het lijden te verlichten. Een belangrijke beperking van de beschikbare behandelingen is dat deze bij veel patiënten niet effectief zijn en vaak niet tot volledige genezing leiden. Dit heeft tot gevolg dat behandelingen worden gecombineerd en dat vaak van behandeling wordt gewisseld om meer effect te bereiken. Het doel van dit proefschrift is om meer inzicht te krijgen in de diverse aspecten van de behandeling van depressie en angststoornissen in de dagelijkse praktijk. Zo is onderzocht hoeveel patiënten met depressie en angststoornissen niet of niet goed behandeld worden, hoeveel bijwerkingen van de antidepressiva zij ervaren en hoe goed zij de geneesmiddelen volgens voorschrift gebruiken. Ook is onderzocht of een aantal erfelijke factoren in verband staan met depressie op latere leeftijd, of het krijgen van bijwerkingen door antidepressiva.

In het onderzoek werd gebruik gemaakt van gegevens uit grote Nederlandse studies, zoals NESDA (de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst) en LASA (Longitudinal Aging Study Amsterdam). In deze cohortstudies worden van grote groepen patiënten en gezonde controles naast persoonlijke kenmerken, gegevens verzameld over leefstijl, werk, ziekten en behandelingen. Daarnaast zijn er bepalingen gedaan van lichaamseigen stoffen in bloed en van de erfelijke code. Door de grote aantallen personen in deze cohortstudie en de diversiteit aan gegevens is het mogelijk om verbanden aan te tonen tussen ziekte-, behandelings- en vele andere kenmerken.

De NESDA studie is opgezet om het ontstaan, het beloop en de gevolgen van depressie en angst in kaart te brengen. In NESDA zijn tien jaar geleden 2.981 deelnemers opgenomen, die op dat moment tussen de 18 en 65 jaar oud waren. Hiervan waren 67% vrouw en 95% van Noord-Europese afkomst. Zij werden geworven door middel van advertenties (19%), via de eerstelijns gezondheidszorg (54%), en via specialistische geestelijke gezondheidszorg (27%). Deelnemers aan de studie hadden een verminderde stemming, depressieve stoornis, algemene angststoornis, paniekstoornis, sociale angst en/of pleinvrees. Ook deden personen zonder psychiatrische stoornissen mee aan de studie, zodat vergelijkingen met controles konden worden gemaakt. Patiënten met ernstige andere psychiatrische stoornissen,

zoals psychose, dwang of verslaving werden uitgesloten van deelname aan de studie, om depressie en angst goed te kunnen onderzoeken. Deelnemers moesten de Nederlandse taal beheersen om de enquêtes en testen adequaat te kunnen uitvoeren. De NESDA deelnemers zijn in afgelopen tien jaar vijf keer uitgebreid ondervraagd en getest, waardoor een grote hoeveelheid gegevens beschikbaar was voor onderzoek met patiënten met depressie en angststoornissen.

In **hoofdstuk 2** wordt beschreven in welke mate patiënten met een diagnose voor depressie en/of angst voldoende werden behandeld. In de richtlijnen staat vermeld dat bij matig ernstige en ernstige depressie behandeling met antidepressiva en/of psychologische behandeling aangeboden dient te worden. Bij een lichte depressie kan het beloop worden afgewacht alvorens te gaan behandelen. Bij (matig) ernstige *depressie*, werden 43% van de patiënten niet of niet voldoende behandeld met antidepressiva of psychologische behandeling. In de eerstelijns gezondheidszorg was dit percentage zelfs 70%. Met betrekking tot (matig) ernstige *angststoornissen* waren 44% van de patiënten niet of niet voldoende behandeld met geneesmiddelen of psychologische behandeling. Bij de gebruikers van antidepressiva met een (matig) ernstige depressie, was in gemiddeld 21% van de gevallen de behandeling van met geneesmiddelen niet goed wat betreft geneesmiddelkeuze, de dosis en het dagelijks gebruik. In de eerstelijns gezondheidszorg was dit percentage hoger dan in de gespecialiseerde geestelijke gezondheidszorg. De belangrijkste boodschap van dit onderzoek is dat veel personen met depressie en angst niet of geen behandeling krijgen.

In **hoofdstuk 3** is onderzocht hoeveel bijwerkingen patiënten hebben bij langdurig antidepressiva gebruik. De meeste studies kijken naar kortdurend gebruik tot maximaal zes maanden. Aan 927 NESDA deelnemers die antidepressiva gebruikten gedurende één maand tot twintig jaar, is gevraagd naar hun bijwerkingen. Bij 56% van de gebruikers was de behandelduur één jaar of langer. Bij 64% van de alle gebruikers werden gemiddeld drie bijwerkingen gerapporteerd. De kans op een groter aantal bijwerkingen was 30% hoger bij gebruikers met ernstige depressie, 50% hoger bij hogere doseringen en 100% hoger als de gebruiker verschillende vormen van depressie en angst had. De kans op een kleiner aantal bijwerkingen was 10 tot 20% lager bij gebruikers die ouder waren en die het antidepressivum langer gebruikten. De verschillende soorten bijwerkingen van de diverse antidepressiva kwamen overeen met de bijwerkingen die gemeld worden bij kortdurend gebruik. Een uitzondering hierop was het geneesmiddel venlafaxine, waar bij langdurig gebruik de bijwerking overvloedig zweten vaker werd gemeld in vergelijking met de andere antidepressiva. De boodschap van dit onderzoek is, dat bijwerkingen lang kunnen blijven bestaan en dat bijwerkingen steeds meegenomen moeten worden bij het evalueren van voortdurend gebruik.

In **hoofdstuk 4** is onderzocht welke factoren samenhangen met de therapie-ontrouw van geneesmiddelengebruikers. We spreken van therapie-ontrouw, als de patiënt zijn/haar

geneesmiddelen niet volgens voorschrift gebruikt. Patiënten kunnen een geneesmiddel vergeten in te nemen voor een dag of langere tijd; helemaal stoppen; doseringen verhogen of verlagen. Therapie-ontrouw bleek in 44% van de 1890 NESDA geneesmiddelengebruikers het geval te zijn. Naast de aanwezigheid van een depressie waren de aanwezigheid van een angststoornis alsmede een doorgemaakte (en herstelde) depressie en/of angststoornis de belangrijkste risicofactoren voor therapie-ontrouw. Bij gebruikers met een hogere leeftijd, met meer sociale steun en/of het gebruik van antidepressiva werd minder therapie-ontrouw gezien. Bij patiënten met een alcohol-afhankelijkheid en bij het gebruik van rustgevendende medicatie en dieetpreparaten werd meer therapie-ontrouw gemeten. Omdat patiënten met depressie en angststoornissen ook veel andere lichamelijke ziektes hebben, is het belangrijk om bij deze patiëntengroep extra goed te letten op therapie-ontrouw en hierop verbeteracties te ondernemen. Deze aandacht en actie is ook nodig voor de patiënten, die hersteld zijn van een depressie of angststoornis.

In **hoofdstuk 5** is onderzocht of de bijwerkingen die door de patiënten worden ervaren, een relatie hebben met de erfelijk code zoals die is vastgelegd in de genen van de patiënten. De erfelijk code bepaalt niet alleen het uiterlijk en lichaamsbouw van de mensen maar heeft ook invloed op de activiteit van geneesmiddel-transporters (zoals P-Glycoproteïne afgekort als PGP) die geneesmiddelen kunnen verwijderen uit de hersenen en uit het lichaam, en van enzymen die geneesmiddelen kunnen afbreken (zoals Cytochroom P450 2C19). De erfelijke codes van PGP en van CYP2C19 van 789 antidepressiva gebruikers zijn bepaald. Het belangrijkste resultaat van deze studie was dat het aantal bijwerkingen van antidepressiva, die door het PGP uit de hersenen wordt verwijderd, lager was bij een specifieke verandering in de erfelijke code van PGP genaamd rs2032588. Dit verband werd niet gevonden bij antidepressiva die niet door het PGP wordt getransporteerd. Er konden geen verbanden worden aangetoond voor enzym CYP2C19. Er is meer onderzoek nodig om de erfelijke code van PGP te gebruiken in de keuze van het juiste antidepressivum voor de juiste patiënt.

In **hoofdstuk 6** is het verband tussen de erfelijke code van glucocorticoïd receptor (GR), jeugdtrauma en depressieve klachten op latere leeftijd onderzocht. De glucocorticoïd receptor is een onderdeel van het stress-systeem en is belangrijk voor de effecten die stresshormonen hebben op het lichaam en de geest. Het is al bekend dat jeugdtrauma de kans op een depressie in het latere leven kan vergroten. Sommige studies hebben verbanden aangetoond tussen de erfelijke code van de GR en depressie en andere studies vinden dit verband niet. Bij 906 deelnemers van de Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) zijn 4 mogelijke veranderingen in de erfelijke code van GR bepaald. Bij twee veranderingen in de erfelijke code van GR (22/23EK en 9ß) was sprake van een versterkt verband tussen jeugdtrauma en depressieve symptomen en bij 22/23EK was de concentratie stresshormoon verlaagd. Omdat de erfelijke code van mensen dubbel is uitgevoerd, kunnen alle genoemde veranderingen nul, één of twee keer voorkomen. Bij een derde verandering in de erfelijke

code (BcII) bleek een versterkt verband tussen jeugdtrauma en depressie alleen aanwezig te zijn als de BcII-verandering nul of twee keer voorkwam. Als de BcII-verandering één keer voorkwam, was er geen verband tussen depressie en jeugdtrauma en werden stresshormonen in het bloed minder gebonden. Wij vonden geen direct verband tussen de erfelijke code van GR en depressie, maar wel een hogere of lagere kans op depressieve symptomen in de aanwezigheid van jeugdtrauma. Dit onderzoek is een belangrijke aanwijzing voor de betrokkenheid van het stress-systeem bij depressie en geeft een biologische verklaring voor het verband tussen jeugdtrauma en depressie. Mensen met bepaalde erfelijke codes van GR, die in hun jeugd een trauma ondergaan, lijken meer kwetsbaar te zijn voor depressie in hun latere leven.

In **hoofdstuk 7** worden de bovenstaande studies besproken in relatie tot recent gepubliceerde onderzoeken en de waarde voor de klinische praktijk.

Ook in de Verenigde Staten werd aangetoond dat grote aantallen patiënten met depressie en angst geen goede behandeling ontvingen. Dat gold vooral, net als in Nederland, voor de eerstelijns gezondheidszorg en niet voor de tweede lijn. Een belangrijke verklaring voor dit verschil is dat in de eerste lijn veel patiënten geen hulp zoeken omdat ze de problemen niet als ernstig genoeg beschouwen, onvoldoende op de hoogte zijn van de behandelmogelijkheden en/of zich bezwaard voelen. Tevens zijn er uit andere studies aanwijzingen dat de klachten van de patiënten door de huisarts onvoldoende worden herkend en erkend als depressie en/of angst waardoor geen adequate therapie kan worden ingezet. Derhalve moeten verschillende aspecten worden aangepakt om er voor te zorgen dat een hoger percentage patiënten goede behandeling krijgt.

Bijwerkingen van antidepressiva blijken ook na langdurig gebruik van één jaar en meer nog in hoge mate aanwezig te zijn. Er zijn geen onderzoeken naar langdurig gebruik om mee te vergelijken. Kortdurende onderzoeken geven aan dat een aantal bijwerkingen, zoals misselijkheid, slaperigheid, hoofdpijn en duizeligheid, wel minder wordt. Wij toonden aan dat seksuele stoornissen, droge mond en overmatig zweten bij langdurig gebruik aanwezig blijven. Hoewel de ernst van de bijwerkingen afneemt, blijft het belangrijk om bij langdurige behandeling de bijwerkingen mee te nemen in de evaluatie van de therapie.

Therapie-ontrouw blijkt in NESDA vaker voor te komen bij patiënten met een angststoornis en bij patiënten met een doorgemaakte depressie en/of angststoornis, in vergelijking met de gezonde controles. Andere kleine onderzoeken naar therapie-ontrouw bij angst lieten wisselende resultaten zien. Uit een bevolkingsonderzoek bleek dat personen met meer angstklachten ook vaker aangaven therapie-ontrouw te zijn. De angst voor bijwerkingen was hierin een belangrijke factor. De verhoogde kans op therapie-ontrouw bij de grote groep patiënten met een doorgemaakte depressie en/of angststoornis is nog niet aangetoond in een andere studie. Het is een belangrijke bevinding, omdat veel van deze patiënten geneesmiddelen gebruiken voor allerlei lichamelijke ziekten.

Onderzoeken naar het verbeteren van de therapietrouw bij depressieve patiënten keken voornamelijk naar het verbeteren van het innemen van de antidepressiva. Dit kan ook de therapietrouw ten aanzien van andere somatische geneesmiddelen verbeteren. Om therapietrouw te verbeteren is het nodig om verschillende acties tegelijkertijd in te zetten, zoals een combinatie van scholing en begeleiding van de patiënt om de attitude ten aanzien van geneesmiddelgebruik te verbeteren, en training van de zorgverleners om therapie-ontrouw van de patiënt beter te herkennen, te bespreken en te beïnvloeden.

Het is duidelijk dat de erfelijke code van de patiënt de effecten van antidepressiva kan beïnvloeden. Uit de verschillende onderzoeken blijkt nog niet duidelijk welk deel van de erfelijke code het meest belangrijk is. Omdat bekend is dat PGP deels verantwoordelijk is voor het transport van antidepressiva uit de hersenen, zijn veel onderzoeken gericht op het verband tussen de erfelijke code van PGP en de werking en bijwerkingen van antidepressiva. Hoewel dit nog geen eenduidige resultaten heeft opgeleverd, worden enkele variaties van de erfelijke code van PGP momenteel verder onderzocht in onderzoeken waarbij de behandeling met antidepressiva wordt gekozen op basis van de vooraf bepaalde erfelijke code. Als deze aanpak leidt tot een betere werking, kan dit in de klinische praktijk worden toegepast.

DANKWOORD

Dank aan Brenda voor haar uitgebreide en directe begeleiding, slimme aanwijzingen en geduldige uitleg. Ik voelde mij bevoorrecht om als promovendus met jou te kunnen samenwerken.

Dank aan Witte, die mij heeft uitgenodigd om onderzoek te doen in NESDA. Ik ben blij dat onze genetica samenwerking aan het eind van het promotie traject uiteindelijk nog een mooie paper heeft opgeleverd.

Dank aan Jacqueline voor jouw begeleiding, want hierdoor kwam er meer structuur in het promotietraject en inbedding in de KFA.

Ik wil Eva en Yuri bedanken voor de samenwerking bij de genetica paper. Eva, dank voor de 'natte' analyses, de imputations en de vele 'droge' analyses. Yuri, thank for your smart advice on the statistical analysis. Professor Peter Heutink wil ik danken voor de prettige en deskundige sturing van de discussies.

Dank aan Danielle Straver en Stag van Laer, die in hun wetenschapsstage farmacie mij enorm hebben geholpen en hiermee hun mede-auteurschap dik verdiend hebben.

Dank aan mijn tante Wil Smith voor de controle op mijn Engelse taal ("Well, Pierre, it is not exactly bedtime reading"). Dank aan Jan Jakob Beckeringh voor zijn tekstvoorstellen, waardevolle stijladviezen en zijn pogingen om mijn 'Hollands Universitair Engels' om te vormen in fraai Engels.

Dank aan de academische werkplaats van de psychiatrie. Ik heb genoten van de uitjes en etentjes, die op deze levendige en succesvolle onderzoeksafdeling werden georganiseerd. Dank voor alle uitnodigingen voor het 'junior'-overleg. Hoewel ik niet voldoende tijd kon vrijmaken om vaak te gaan, voelde ik me bij elke uitnodiging altijd weer 10 jaar jonger!

Dank aan alle deelnemers van NESDA en natuurlijk de vele NESDA-medewerkers, die alle informatie verzamelden en verwerkten tot handzame databestanden.

Dank aan de vele collega's van de afdeling Klinische Farmacologie en Apotheek voor de fijne werkomgeving, waardoor ik al ruim 15 jaar 'fluitend' naar mijn werk ga. Speciale dank aan mijn directe collega's, die veel extra werk hebben verzet tijdens mijn gedwongen sabbatical.

Dank aan mijn beste vrienden, en met name Nico, Sjef en Rob, die voor de nodige afleiding en plezier hebben gezorgd tijdens het lange promotietraject.

Dank aan oma Elly, mijn schoonmoeder, die jarenlang ons huishouden heeft ondersteund en al mijn overhemden heeft gestreken.

Dank aan mijn moeder en vader voor de goede genen, het gevoel van rechtvaardigheid en de medemenselijkheid, die jullie mij hebben meegegeven.

Sander, Julia en Lucelle, tijdens mijn ziekteperiode heb ik ervaren hoe close we waren als gezin. Dat was een geweldige ervaring. Ik houd van jullie.

LIST OF PUBLICATIONS

1. **Bet PM**, Steenhoek A. ACE-Remmers. Een preparaatkeuze volgens de SOJA-methode. Pharm Weekbl 1992; 127: 1262-1271.
2. **Bet PM**. Snelle endotoxinebepaling in bloed; een vergelijking van methoden. Ziekenhuisfarmacie 1994; 10: 14-18.
3. Grooteman MPC, Nube MJ, Daha MR, van Limbeek J, van Deuren M, Schoorl M, **Bet PM**, van Houte A-J. Cytokine profiles during clinical high-flux dialysis: No evidence for cytokine generation by circulating monocytes. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1745-54.
4. **Bet PM**. Cytotec en Arthrotec; Wanneer wel en wanneer niet. A tot A, 1995: 8; 17-8.
5. **Bet PM**. Dermale corticosteroiden: Dik, dun of intermitterend. A tot A, 1996: 9; 19-20.
6. Boom FA, **Bet PM**, Kolman RGJF, van Otterloo C. Ontwikkelingen in de transmurale farmaceutische zorg in Zaanstreek-Waterland. A tot A, 1997: 10; 1-2.
7. Zwetsloot CP, **Bet PM**. Anti-epileptica en bloedspiegels. A tot A, 1997: 10; 18-19.
8. **Bet PM**, Kok R. Uitsluipen biedt geen garantie. Een geval van onttrekkingsverschijnselen bij paroxetine. Pharm Weekbl 1998;133(34):1312-1316.
9. Franssen EJ, Kunst PW, **Bet PM**, Strack van Schijndel RJ, van Loenen AC, Wilhelm AJ. Toxicokinetics of nortriptyline and amitriptyline: two casereports. Ther Drug Monit. 2003 Apr;25(2):248-51.
10. **Bet PM**, Ros JJW, van Loenen AC. Veel studies, weinig antwoorden, Glycoproteïne-IIb/IIIa-antagonisten. Pharm Weekbl 2003;138(21):746-750.
11. **Bet PM**, The hospital pharmacy standard 2003. Eur J Hosp Pharmacy 2003;9(3):55.
12. Killestein J, **Bet PM**, van Loenen AC, Polman CH. Medicinale cannabis voor aandoeningen van het zenuwstelsel: geen overtuigend bewijs voor effectiviteit. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148(48):2374-8.
13. **Bet PM**, Stek ML, van Loenen AC. De toepassing van antipsychotica bij demente ouderen. Tijdschrift voor verpleeghuisgeneeskunde 2005;30(4):13-17.
14. Kruse AJ, Peerdeman SM, **Bet PM**, Debets-Ossenkopp YJ. Successful treatment of vancomycin-resistant staphylococcal epidermidis meningitis with linezolid. A multidisciplinary approach within a neurosurgical center. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25(2):135-7.
15. van den Heuvel OA, **Bet PM**, van Dam EWCM, Eeckhout AM. Recidiverende verschijnselen van het syndroom van inadequate antidiuretisch-hormoon secretie (SIADH) tijdens het gebruik van achtereenvolgens haloperidol en quetiapine. Ned Tijdschr Geneesk 2006;150(35):1444-1448

16. de Vries A, **Bet PM**. Psychofarmacotherapie bij kinderen en jeugdigen. blz 178-181. Leerboek Psychiatrie Kinderen en adolescenten, De Tijdstroom uitgeverij, Utrecht, 2006.
17. RHN van Schaik, L Grandia, A de Goede, **PM Bet**, O Bekers, HJ Guchelaar, HMJ Goldtschmidt, MMC Meijer, H Mulder, J van der Weide, VHM Deneer. Nederlandse consensus: CYP2D6 genotype '1-0' ingedeeld als intermediaire metaboliseerder*. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 52-53.
18. **PM Bet**, EJF Franssen Therapieontrouw of Ultrarapid Metabolisme? Psyfar 2008;3(4):28-31.
19. **PM Bet**, BWJH Penninx, Z Bochdanovits, AG Uitterlinden, ATF Beekman, NM van Schoor, DJH Deeg, WJG Hoogendijk Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and childhood adversity are associated with depression: new evidence for a gene-environment interaction. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2009 Jul 5;150B(5):660-9.
20. CM van Rij, AJ Wilhelm, **PM Bet**. Pharmaceutical issues in BNCT, page 66-68. in 'Requirements for Boron neutron Capture Therapy (BNCT) at a Nuclear Research Reactor.' Editors. Sauerwein WAG and Moss RL, ISBN 978-92-79-12431-0, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2009.
21. Wittig A, Huiskamp R, Moss RL, **Bet PM**, Kriegeskotte C, Scherag A, Hilken G, Sauerwein, WAG. Biodistribution of (10)B for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in a mouse model after injection of sodium mercaptoundecahydro-closo-dodecaborate and l-para-boronophenylalanine. Radiat Res. 2009 Oct;172(4):493-9.
22. de Leeuw MA, **Bet PM**, Wilhelm AJ, Vos RM, Hoeksema M, de Lange JJ, Zuurmond WW, Perez RS. Total plasma concentrations of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine after combined psoas compartment-sciatic nerve block. Eur J Anaesthesiol. 2009Dec;26(12):1083-5
23. van der Schoor SR, Schierbeek H, **Bet PM**, Vermeulen MJ, Lafeber HN, van Goudoever JB, van Elburg RM. Majority of dietary glutamine is utilized in first pass in preterm infants. Pediatr Res. 2010 Feb;67(2):194-9.
24. Lieveer R, **Bet PM**. Reaction on 'First generation versus second generation antipsychotics: little benefit in the real world'. Tijdschr Psychiatr. 2010;52(5):357-8.
25. Sauerwein WAG, **Bet PM**, Wittig A. Drugs for BNCT: BSH and BPA in Neutron Capture therapy, principles and Applications. Springer 2012. ISBN: 978-3-642-31333-2.
26. de Klerk OL, Nolte IM, **Bet PM**, Bosker FJ, Snieder H, den Boer JA, Bruggeman R, Hoogendijk WJ, Penninx BW. ABCB1 gene variants influence tolerance to selective serotonin reuptake inhibitors in a large sample of Dutch cases with major depressive disorder. Pharmacogenomics J. 2013 Aug;13(4):349-53.
27. **Bet PM**, Franken LGW, Klumpers UMH. Could pramipexole induce acute mania? A case report. Bipolar Disord. 2013 Jun;15(4):446-448.

28. de Heer EW, Dekker J, van Eck-van der Sluijs JF, Beekman ATF, van Marwijk HWJ, Holwerda TJ, **Bet PM**, Roth J, Adèr HJ, Hakkaart-Van Roijen L, Ringoir L, Kat F, van der Feltz-Cornelis CM. Effectiveness and Cost-effectiveness of Transmural Collaborative care with Consultation Letter (TCCCL) and Duloxetine for major depressive disorder (MDD) and (sub)chronic pain in collaboration with primary care: a randomized placebo-controlled Multi-Centre trial. TCC:PAINDIP. BMC Psychiatry 2013 May;13:147.
29. **Bet PM**, Hugtenburg JG, Penninx BWJH, Hoogendijk WJG. Side Effects of Antidepressants during Long-term Use in a Naturalistic Setting. Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Nov;23(11):1443-51.
30. Rangel-Gomez M, Hickey C, van Amelsvoort T, **Bet PM**, Meeter MM. The detection of novelty relies on dopaminergic signaling: Evidence from apomorphine's impact on the novelty N2. PLOS One 2013 Jun 20;8(6):e66469.
31. **Bet PM**, Hugtenburg JG, Penninx BWJH, van Balkom AJLM, Nolen WA, Hoogendijk WJG. Treatment inadequacy in primary and specialized care patients with depressive and/or anxiety disorders. Psychiatry Res. 2013 Dec 15;210(2):594-600.
32. de Vries A, **Bet PM**. Psychofarmacotherapie bij kinderen en jeugdigen. blz 202-205. Leerboek Psychiatrie Kinderen en adolescenten, De Tijdstroom uitgeverij, Utrecht, 2013.
33. van den Bemt PM, van der Schriek-de Loos EM, van der Linden C, Theeuwes AM, Pol AG, **Bet PM**, Bosma BE, Doppen AM, Groenhuizen A, Heetman-Meijer CF, Jansen SM, Lagas-de Graaf W, van Lent-Evers NA, Natsch S, Oldenkamp I, Takens-de Vries L, Wu M. Effect of medication reconciliation on unintentional medication discrepancies in acute hospital admissions of elderly adults: a multicenter study. J Am Geriatr Soc. 2013 Aug;61(8):1262-8.
34. Schrijver EJM, de Vries OJ, Verburg A, **Bet PM**, Kamper AM, Diepeveen SHA, Anten S, Kuiperi E, Siegel A, Lagaay GM, Kramer MHH, Nanayakara PWB. The efficacy of haloperidol prophylaxis for delirium prevention in older at-risk patients acutely admitted through the emergency department: study protocol of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial: the HARPOON study. BMC Geriatr. 2014 Aug 28;14:96.
35. **Bet PM**, Penninx BWJH, van Laer SD, Hoogendijk WJG, Hugtenburg JG. Current and Remitted Depression and Anxiety Disorders as Risk Factors of for Medication Nonadherence. J Clin Psychiatry 2015;76(9):e1114-e1121.
36. Rafiq R, Aleva FE, Schrumpf JA, Heijdra YF, Taube C, Daniels JM, Lips P, **Bet PM**, Hiemstra PS, van der Ven AJ, den Heijer M, de Jongh RT. Prevention of exacerbations in patients with COPD and vitamin D deficiency through vitamin D supplementation (PRECOVID): a study protocol. BMC Pulm Med. 2015 Sep 23;15(1):106.

37. De Koning EJ, van Schoor NM, Penninx BW, Elders PJ, Heijboer AC, Smit JH, **Bet PM**, van Tulder MW, den Heijer M, van Marwijk HW, Lips P. Vitamin D supplementation to prevent depression and poor physical function in older adults: Study protocol of the D-Vitaal study, a randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Geriatr*. 2015 Nov 19;15(1):151..
38. **Bet PM**, Verbeek EC, Milaneschi Y, Straver DB, Uithuisje T, Bevova MR, Hugtenburg JG, Heutink P, Penninx BW, Hoogendijk WJ. A common polymorphism in the ABCB1 gene is associated with side effects of PGP-dependent antidepressants in a large naturalistic Dutch cohort. *Pharmacogenomics J*. 2016; 16(2) 202-8.
39. Vermeulen MA, Brinkmann SJ, Buijs N, Beishuizen A, **Bet PM**, Houdijk AP, van Goudoever JB, van Leeuwen PA Enteral Glutamine Administration in Critically Ill Nonseptic Patients Does Not Trigger Arginine Synthesis. *J Nutr Metab*. 2016;2016:1373060. Epub 2016 Apr 20.

ABOUT THE AUTHOR

Pierre Bet was born on 21 april 1962 in the municipality of Langedijk. From 1980 till 1987 he studied Pharmacy at the University of Amsterdam. For a research project he worked for six months in New Orleans, USA, at the Alton Ochsner Medical foundation. From 1987 till 1989 he worked as a university teacher at the faculty of Pharmacy of the University of Utrecht under the supervision of prof. dr. A. Porsius. After working for six months as a Clinical Pharmacist at het William Harvey Hospital, Ashford, Kent, England, UK. Pierre started his hospital pharmacy training at the Medisch Centrum Alkmaar under the supervision of prof. dr. A. Steenhoek. From 1994 to 2001 he was the head of the hospital pharmacy department of the Waterlandziekenhuis in Purmerend. From 2001 up till now he works as a hospital pharmacist at the VU University Medical Center (VUmc) in Amsterdam. From 2006 to 2012 he was vice-director of the department of Clinical Pharmacology & Pharmacy at the VUmc. His main areas of interest were Psychiatry, Investigational Medicinal Products, Transmural Pharmacy matters and was head of the section Apotheek Service Punt/Medicatieteam. From 2001 to 2010 he was the pharmacist for the mental health care institution GGZ in Geest. From 2011 to 2016 he was the pharmacist for the Sinai Centrum in Amstelveen, which specializes in Post-Traumatic Stress Disorders.

Pierre wants to continue to work on Clinical Trials and Rational Psychopharmacology, a subject he has been teaching to psychiatrist trainees for 15 years.

DISSERTATION SERIES

Department of Psychiatry, VU University Medical Center

Dissertation series

N.M. (Neeltje) Batelaan (2010). Panic and Public Health: Diagnosis, Prognosis and Consequences. Vrije Universiteit Amsterdam . ISBN: 978 90 8659 411 5.

G.E. (Gideon) Anholt (2010). Obsessive-Compulsive Disorder: Spectrum Theory and Issues in Measurement. Vrije Universiteit Amsterdam. .

N. (Nicole) Vogelzangs (2010). Depression & Metabolic Syndrome. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978 90 8659 447 4.

C.M.M. (Carmilla) Licht (2010). Autonomic Nervous System Functioning in Major Depression and Anxiety Disorders. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978 90 8659 487 0.

S.A. (Sophie) Vreeburg (2010). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity in Depressive and Anxiety Disorders. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978 90 8659 491 7.

S.N.T.M. (Sigfried) Schouws (2011). Cognitive Impairment in Older Persons with Bipolar Disorder. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN:978 90 9025 904 8.

P.L. (Peter) Remijnse (2011). Cognitive Flexibility in Obsessive-Compulsive Disorder and Major Depression – Functional Neuroimaging Studies on Reversal Learning and Task Switching. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978 90 6464 449 8.

S.P. (Saskia) Wolfensberger (2011). Functional, Structural, and Molecular Imaging of the Risk for Anxiety and Depression. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978 90 8659 536 5.

J.E. (Jenneke) Wiersma (2011). Psychological Characteristics and Treatment of Chronic Depression. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978 9491211508.

P.D. (Paul David) Meesters (2011). Schizophrenia in Later Life. Studies on Prevalence, Phenomenology and Care Needs (SOUL Study). Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 9789086595631.

R. (Ritsaert) Lieveise (2011). Chronobiopsychosocial Perspectives of Old Age Major Depression: a Randomized Placebo Controlled Trial with Bright Light. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978 90 8570 858 2.

A. (Adrie) Seldenrijk (2011). Depression, Anxiety and Subclinical Cardiovascular Disease. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978 94 6191 052 3.

Y. (Yuri) Milaneschi (2012). Biological Aspects of Late-life Depression. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978 90 8659 608 9

L. (Lynn) Boschloo (2012). The Co-occurrence of Depression and Anxiety with Alcohol Use Disorders. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6191-327-2

D. (Didi) Rhebergen (2012). Insight into the heterogeneity of depressive disorders. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6191-387-6

T.M. (Michiel) van den Boogaard (2012). The Negotiated Approach in the Treatment of Depressive Disorders: the impact on patient-treatment compatibility and outcome. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-90-8891-495-9.

M. (Marjon) Nadort (2012). The implementation of outpatient schema therapy for borderline personality disorder in regular mental healthcare. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6191-463-7.

U. (Ursula) Klumpers (2013). Neuroreceptor imaging of mood disorder related systems .Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6191-575-7.

E. (Ethy) Dorrepaal (2013). Before and beyond. Stabilizing Group treatment for Complex posttraumatic stress disorder related to child abuse based on psycho-education and cognitive behavioral therapy. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN:978-94-6191-601-3.

K. (Kathleen) Thomaes (2013). Child abuse and recovery. Brain structure and function in child abuse related complex posttraumatic stress disorder and effects of treatment. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN:978-94-6191-600-6.

K.M.L. (Klaas) Huijbregts (2013). Effectiveness and cost-effectiveness of the implementation of a collaborative care model for depressive patients in primary care. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-90-9027404-1.

T.O. (Tessa) van den Beukel (2013). Ethnic differences in survival on dialysis in Europe. The role of demographic, clinical and psychosocial factors. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6108410-1.

A.(Agnes) Schrier (2013). Depression and anxiety in migrants in the Netherlands. Population studies on diagnosis and risk factors. Vrije Universiteit Amsterdam ISBN: 978-94-6191-719-5.

B. (Barbara) Stringer (2013). Collaborative Care for patients with severe personality disorders. Challenges for the nursing profession. Vrije Universiteit Amsterdam ISBN: 978-94-6191-809-3.

C.M. (Caroline) Sonnenberg (2013). Late life depression: sex differences in clinical presentation and medication use. Vrije Universiteit Amsterdam ISBN: 978-94-6191-866-6.

Z. (Zsuzsika) Sjoerds (2013). Alcohol dependence across the brain: from vulnerability to compulsive drinking. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-90-8891-695-3.

V.J.A.(Victor) Buwalda (2013). Routine Outcome Monitoring in Dutch Psychiatry: Measurment, Instruments, Implementation and Outcome. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6191-905-2.

J.G. (Josine) van Mill (2013). Sleep, depression and anxiety: an epidemiological perspective. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6108-525-2.

S.(Saskia) Woudstra (2013). Framing depression in a SN[a]Pshot: Imaging risk factors of MDD. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-90-8891-751-6.

N.C.M. (Nicole) Korten (2014). Stress, depression and cognition across the lifespan. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6108-748-5.

M.K. (Maarten) van Dijk (2014). Applicability and effectiveness of the Dutch Multidisciplinary Guidelines for the treatment of Anxiety Disorders in everyday clinical practice. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-92096-00-5.

I.M.J. (Ilse) van Beljouw (2015). Need for Help for Depressive Symptoms from Older Persons Perspectives: The Implementation of an Outreaching Intervention Programme. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6259-496-8.

A.M.J. (Annemarie) Braamse (2015). Psychological aspects of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6259-594-1.

A. (Annelies) van Loon (2015). The role of ethnicity in access to care and treatment of outpatients with depression and/or anxiety disorders in specialised care in Amsterdam the Netherlands. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-90791-34-6.

C. (Chris) Vriend (2015). (dis)inhibition: imaging neuropsychiatry in Parkinson's disease. Vrije Universiteit Amsterdam ISBN: 978-94-6295-115-0.

A.M. (Andrea) Ruissen (2015). Patient competence in obsessive compulsive disorder. An empirical ethical study. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-90-6464-856-4.

H.M.M. (Henny) Sinnema (2015). Tailored interventions to implement guideline recommendations for patients with anxiety and depression in general practice. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6169-653-3.

T.Y.G. (Nienke) van der Voort (2015). Collaborative Care for patients with bipolar disorder. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6259-646-7.

W.(Wim) Houtjes (2015). Needs of elderly people with late-life depression; challenges for care improvement. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6108-985-4.

M. (Marieke) Michielsen (2015). ADHD in older adults. Prevalence and psychosocial functioning. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-90-5383-132-8.

S.M. (Sanne) Hendriks (2016). Anxiety disorders. Symptom dimensions, course and disability. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6259-963-5.

E.J. (Evert) Semeijn (2016). ADHD in older adults; diagnosis, physical health and mental functioning. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6233-190-7.

N. (Noera) Kieviet (2016). Neonatal symptoms after exposure to antidepressants in utero. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN nummer: 978-94-6169-794-3.

W.L.(Bert) Loosman (2016). Depressive and anxiety symptoms in Dutch chronic kidney disease patients. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 987-94-6169-793-6.

E. (Ellen) Generaal (2016). Chronic pain: the role of biological and psychosocial factors. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-028-0032-6.

D. (Dóra) Révész (2016). The interplay between biological stress and cellular aging: An epidemiological perspective. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-028-0109-5.

F.E. (Froukje) de Vries (2016). The obsessive-compulsive and tic-related brain. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-629-5481-6.

J.E. (Josine) Verhoeven (2016). Depression, anxiety and cellular aging: does feeling blue make you grey? Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-028-0069-2.

P.M. (Pierre) Bet (2016). Pharmacoepidemiology of depression and anxiety. Vrije Universiteit Amsterdam. ISBN: 978-94-6299-388-4.