

## Positieve onderzoeksresultaten halen de tijdschriften

### Negatieve uitkomsten verstoffen in een la

**Nieuw in *De Academische Boekengids*: interviews met wetenschappers achter opmerkelijke onderzoeken. Deze keer: 51 genen blijken niet betrokken bij depressies. Psychiater Willem Nolen legt uit waarom wetenschappers dachten dat dit wel zo was.**

‘In 1986, toen ik promoveerde op de farmacologische behandeling van depressies, zei ik in een interview dat we tien jaar later de genetische oorzaak van depressies waarschijnlijk wel zouden kennen. Na twintig jaar zouden we zeker weten hoe het in elkaar zat, dacht ik. We zijn nu bijna 25 jaar verder en we hebben nog geen flauw idee. We begrijpen vooral steeds beter dat de genetica heel complex is.’

**Willem Nolen**, hoogleraar psychiatrie aan het Universitair Medisch Centrum Groningen, is een van de auteurs van een recent artikel in het tijdschrift *Molecular Psychiatry*. Daarin houdt een groep onderzoekers 55 genen tegen het licht waarvan in eerdere onderzoeken was gesteld dat ze betrokken waren bij depressieve stoornissen. Hun conclusie is opmerkelijk: slechts vier van deze genen leken daadwerkelijk in verband te staan met depressies. En zelfs van die vier genen zijn de onderzoekers niet helemaal zeker.

Hoe kan het dat wetenschappers toch dachten dat de overige 51 genen iets met depressies te maken hadden? ‘Waarschijnlijk door publicatiebias’, zegt Nolen: ‘Positieve resultaten worden vaker gepubliceerd dan negatieve.’ Onderzoek waaruit blijkt dat iets niet het geval is – dat bepaalde genen niet betrokken zijn bij depressies bijvoorbeeld – blijft vaker in de la liggen dan onderzoek met positieve uitkomsten.

‘BIJ 51 VAN DE 55 GENEN BLEKEN DE EERDER GEVONDEN RELATIES MET DEPRESSIES TE BERUSTEN OP TOEVAL.’

Dat genen een rol spelen bij depressies is duidelijk, stelt Nolen: ‘Als één helft van een eeneiige tweeling last heeft van een depressieve stoornis, heeft de andere helft, met precies dezelfde genen, dat in zo’n vijftig procent van de gevallen ook. Genen bepalen dus niet voor honderd procent of iemand depressief wordt, maar ze kunnen iemand wel kwetsbaar maken.’

Nolen schat dat er tientallen genen betrokken zijn bij depressieve stoornissen. ‘Elk van die genen maakt hooguit twee tot drie procent van de kwetsbaarheid uit’, verklaart hij. Onderzoekers hopen ooit de rol van elk van die genen helder te krijgen, zodat ze wellicht medicijnen kunnen ontwikkelen die precies daar kunnen ingrijpen waar het fout gaat. Maar zover is het nog lang niet. Kandidaat-genen waren er genoeg, bleek uit een inventarisatie van de onderzoekers achter het artikel in *Molecular Psychiatry*. Van alle 55 genen die zij nader onderzochten, was ooit in serieuze wetenschappelijke tijdschriften gesteld dat ze betrokken zijn bij depressies.

Nolen en zijn collega’s probeerden de resultaten van die onderzoeken opnieuw te produceren. Ze onderzochten bloed van ruim 1700 depressieve patiënten en 1800 controlepersonen op afwijkingen aan de 55 genen. Zo’n grote groep was nog niet eerder bekeken. Bij veruit de meeste genen bleken de eerder gevonden relaties met depressies te berusten op toeval: het lukte niet ze opnieuw aan te tonen.

De kans dat uitkomsten op toeval berusten, is bij dit soort onderzoek altijd aanwezig. Daarom berekenen wetenschappers hoe groot die kans in hun geval is. Nolen: ‘Bij wetenschappelijk onderzoek wordt voor een zogenoemde statistisch significante bevinding vaak een bovengrens van vijf procent aangehouden. Dat betekent dat je accepteert dat er een kans is van vijf procent dat een bevinding toevallig is.’

‘HELEMAAL EERLIJK ZAL ONDERZOEK NOOIT WORDEN.’

Die grens is behoorlijk hoog, vindt Nolen: ‘Stel, je onderzoekt twintig genen. Dan lijkt er bij een grens van vijf procent allicht een relatie te bestaan tussen één van die genen en depressies. Maar dat kan heel goed een toevalsbevinding zijn.’ Een strengere bovengrens zou dus helpen, maar daarmee is slechts een deel van het probleem opgelost.

Daarnaast is er de genoemde publicatiebias, een probleem dat in de hele geneeskunde een rol speelt, en ook bij andere wetenschappen. Bij geneesmiddelenonderzoek heeft deze vorm van publicatiebias deels te maken met commerciële belangen van bijvoorbeeld de farmaceutische industrie. Negatieve uitkomsten publiceren deze bedrijven liever niet. Maar ook wetenschappelijke tijdschriften hebben belang bij de publicatie van positieve bevindingen: die worden namelijk vaker geciteerd en dat is goed voor de status van het blad. Ten slotte hebben ook onderzoekers zelf schuld aan de bias: ‘Ze zijn nu eenmaal enthousiaster over positieve resultaten’, zegt Nolen. ‘Daar schrijven ze liever over.’

Gelukkig is er iets aan te doen. Nolen: ‘Goed wetenschappelijk onderzoek is hypothesegestuurd. Dat

betekent dat je vooraf formuleert wat je gaat onderzoeken en welke uitkomsten je verwacht.' En dat je niet achteraf nog eens creatief naar je resultaten kijkt om te zien of er niet toch iets positiefs uit te halen valt.

'Autoriteiten die geneesmiddelen registreren, eisen daarom tegenwoordig dat onderzoek van tevoren wordt aangemeld', zegt Nolen. 'Ze hebben een "trialregister" waarin alle onderzoeken vastliggen, met de hypothesen. De registratieautoriteiten beoordelen alleen die studies die van tevoren in dat register zijn aangemeld. En de bedrijven moeten alle resultaten van hun aangekondigde onderzoeken aanleveren, ook als ze negatief zijn.'

Dat levert belangrijke nieuwe informatie op. Nolen: 'Zo is berekend dat als je kijkt naar alle studies naar antidepressiva die gepubliceerd zijn in wetenschappelijke bladen, je de effectiviteit zo'n dertig procent hoger inschat dan wanneer je kijkt naar de databases van registratieautoriteiten. De positieve studies zijn bijna allemaal gepubliceerd in bladen, terwijl veel negatieve studies alleen in de databases zijn terug te vinden.' Hetzelfde geldt voor andere vormen van onderzoek: 'Onlangs heeft mijn collega Pim Cuijpers van het VU-Medisch Centrum aangetoond dat je het effect van psychotherapie bij depressie ook met zo'n dertig procent overschat als je alleen kijkt naar wat daarover is gepubliceerd', zegt Nolen.

'DE EFFECTIVITEIT VAN ANTIDEPRESSIVA WORDT MET ZO'N DERTIG PROCENT  
OVERSCHAT ALS JE ALLEEN KIJKT NAAR WAT DAAROVER IS GEPUBLICEERD IN  
WETENSCHAPPELIJKE BLADEN.'

Trialregisters blijken goed te werken. Voor andere soorten onderzoek worden vergelijkbare systemen bedacht. Epidemiologen, bijvoorbeeld, die toegang willen tot bepaalde databases, moeten van tevoren een analyseplan inleveren. Daarin leggen ze vast welke hypothesen ze willen toetsen en op welke manier. 'Zo werken we bijvoorbeeld binnen NESDA', zegt Nolen. Onderzoekers van NESDA (Nederlandse Studie naar Depressie en Angst) volgden acht jaar lang drieduizend Nederlanders met depressies en/of angststoornissen. Wetenschappers mogen de resultaten pas inzien als ze een deugdelijk analyseplan hebben ingeleverd. Al die plannen zijn in te zien op de NESDA-site ([www.nesda.nl](http://www.nesda.nl)).

De trialregisters en het systeem met analyseplannen zijn slim bedacht, maar voor onderzoekers die bereid zijn regelrecht te frauderen is er nog altijd een uitweg: ze kunnen eerst hun onderzoek of analyse uitvoeren en zoeken naar gunstige resultaten, en pas daarna hun opzet aanmelden, met een handig geformuleerde hypothese, alsof het onderzoek nog moet plaatsvinden. De systemen zijn dus niet waterdicht maar worden wel steeds populairder. Nolen: 'Ze maken alles transparanter.'

Helemaal eerlijk zal onderzoek nooit worden, verwacht hij: 'Het is vergelijkbaar met de Tour de France. Daar tekenen wielrenners van tevoren een verklaring dat ze geen doping zullen gebruiken. Anders mogen ze niet meedoen. Maar iedereen weet dat de verleidingen van roem en geld groot zijn. Dat is ook zo in de wetenschap.'