



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **To fail or not to fail : clinical trials in depression**

Sante, G.W.E.

### **Citation**

Sante, G. W. E. (2008, September 10). *To fail or not to fail : clinical trials in depression*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13091>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13091>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## LIST OF ABBREVIATIONS

5-HT	5-hydroxy-tryptamine (serotonin)
AC	anticonvulsant
ANOVA	analysis of variance
CGI-S	clinical global impression - severity
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
COXPH	Cox proportional hazard model
CR	controlled release
CRM	cure rate model
CTS	clinical trial simulation
DAS	disease activity score
DIC	deviance information criterion
DMC	data monitoring committee
DREM	dual random effects model
DSM	diagnostic and statistical manual of mental disorders
EEG	electroencephalography
FCA	functional component analysis
FDA	functional data analysis
FPCA	functional principal component analysis
HAMD	Hamilton depression rating scale
ITT	intent-to-treat
IVR	interactive voice response
LOCF	last observation carried forward
KPD	kinetic pharmacodynamic model
MADRS	Montgomery-Asberg depression rating scale
MAR	missing at random
MCAR	missing completely at random
MCMC	Markov chain Monte Carlo
MDD	major depressive disorder
MMRM	mixed model for repeated measures
MNAR	missing not at random
MOA	monoamine oxidase inhibitor
NPDE	normalised prediction discrepancy errors
PC	principal component
PCA	principal component analysis
PET	positron emission tomography
PKPD	pharmacokinetic-pharmacodynamic
PPI	posterior probability of inferiority
PPS	posterior probability of superiority
PPP	posterior predictive power
REM	(single) random effects model
SSRI	serotonin-specific reuptake inhibitor
SVD	singular value decomposition
TCA	tricyclic antidepressant
Type I error	false positive rate
Type II error	false negative rate (=1-power)



## NAWOORD

Het schrijven van een proefschrift is een leerzame, maar soms frustrerende bezigheid. Daarom wil ik graag ten eerste Bert Peletier bedanken die me af en toe een duwtje in de goede richting wist te geven wanneer dat nodig was. Een van die duwtjes leidde me naar Floske Spieksma en Erik van Zwet. Met beiden heb ik interessante discussies gehad over het toepassen van statistische modellen op de data. Scriptiestudent Eva Blaas heeft een bijdrage geleverd aan de inleiding doordat ik een deel van haar scriptie hiervoor heb kunnen gebruiken.

Op zowel professioneel als sociaal gebied heb ik een bijzonder goede tijd gehad met Ashraf Yassen en Hugo Maas, die ook AIO waren bij de vakgroep Farmacologie. Zij hebben mij ook gestimuleerd het proefschrift in Latex op te maken en ondanks het vele werk, soms tot in de kleine uurtjes, ben ik daar erg blij mee. Ook de andere collega-AIOs, Corine, Dorien, Lia, Tamara, Marian, Dymphy, Paulien, Jasper, Joost, Massimo, Elke en Tarj ben ik erkentelijk voor hun gezelschap. De andere collega's van de vakgroep Farmacologie waren eveneens onmisbaar voor de gezellige borrels en kerstdiners én natuurlijk het gebruik van hun computers voor de vele simulaties. Vooral Margret, Francesca, Rob, Gu en Chantal wil ik hier noemen. De hulp van Linda bij het afronden van het proefschrift was ook zeer welkom.

*During my studies I was invited to visit GlaxoSmithKline, Greenford, UK for the duration of one year. I had a great time living in London, and I would like to thank my colleagues there, especially Bart, Chao, Lutz, Kevin, Sophie, Monica, Isabelle, Daren, Misba and Ann who made a great city even better. Likewise, I enjoyed my stays in Verona, not only because of the fantastic operas but also because of Marta, Marcella, Gianluca, Stefano and Roberto. I will never forget the fun we had with CPK M&S UK and Verona, particularly at the PAGE meetings.*

Om een promotie tot een succes te maken heb je behalve geluk ook een sterke basis nodig. Deze basis heb ik dankzij het docentencorps op het Marnix Gymnasium zeker gehad.

Naast werk moet er natuurlijk ontspanning zijn. Helaas is daar bij naderende voltooiing van een proefschrift steeds minder tijd voor, maar de tijd die er was bracht ik graag door met Laura, Reinier, Leo, David en Emmeline.

Je vrienden kiezen je, maar je familie zit maar met je opgescheept. Regelmatig moesten mijn zus Joline en haar vriend Hans mijn verhalen aanhoren. Dat geldt in mindere mate ook voor mijn grootouders, ooms en tantes en aanstaande schoonouders. Zonder mijn ouders was ik helemaal nergens geweest. Los van hun inhoudelijke support ben ik hen zeer dankbaar dat ze altijd achter mijn keuzes staan.

Last but not least, dank ik mijn vriendin, en aanstaande, Nina, die altijd bereid is mijn onbegrijpelijke verhalen te lezen en haar mening te geven over futiliteiten als de grootte van de labels bij de plaatjes (voor commentaar hierover verwijs ik dan ook graag naar haar). Met jou is alles een stuk leuker!



## CURRICULUM VITAE

Gijs Santen werd op 13 februari 1980 geboren te Groningen. Zijn gymnasium-diploma behaalde hij in 1998 aan het Marnix Gymnasium te Rotterdam. Daarna begon hij zijn studie Biofarmaceutische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden, waarvan hij het doctoraal in 2004 afsloot. In 1999 begon hij daarnaast aan de studie Geneeskunde. Het doctoraal van deze studie werd eveneens in 2004 behaald. Tijdens zijn studie heeft hij onder supervisie van dr. Oscar Della Pasqua en Prof. dr. Meindert Danhof onderzoek gedaan naar ziekteprogressie in een dierexperimenteel model van neuropathische pijn. Hiervoor ontving hij de KNMP prijs in 2002.

In 2004 begon Gijs zijn werk als assistent in opleiding bij de sectie Farmacologie van het Leiden-Amsterdam Center for Drug Research in Leiden, met als co-promotor dr. Oscar Della Pasqua en als promotor Prof. dr. Meindert Danhof, hetgeen leidde tot dit proefschrift. In 2007 behaalde hij daarnaast het Certificate of Continuous Education in Mathematics and Statistics aan het Birkbeck college, University of London.

Gijs Santen is nu werkzaam als co-assistent bij het Leids Universitair Medisch Centrum, teneinde zijn artsopleiding te voltooien.

*Gijs Santen was born on the 13th of February 1980 in Groningen, the Netherlands. He attended the Marnix Gymnasium in Rotterdam, where he obtained his diploma in 1998. Subsequently he started his undergraduate training in Biopharmaceutical Sciences at Leiden University, where he obtained his Master of Science degree in 2004. During the same period, he undertook a second training at the Medical School, which he completed in 2004. His scientific activities started with the evaluation of disease progression in an experimental model of neuropathic pain under the supervision of Dr Oscar Della Pasqua and Prof Meindert Danhof, for which he received the KNMP prize in 2002.*

*In 2004 Gijs started his PhD research programme at the division of Pharmacology of the Leiden-Amsterdam Center for Drug Research in Leiden, with Dr Oscar Della Pasqua as co-promoter and Prof Meindert Danhof as promoter, which led to this PhD thesis. In 2007 he obtained a Certificate of Continuous Education in Mathematics and Statistics at the Birkbeck college, University of London.*

*Currently, Gijs Santen is performing his internships at the Leiden University Medical Center in order to obtain his medical degree.*



## LIST OF PUBLICATIONS

Krekels EH, van den Anker JN, Baiardi P, Cella M, Cheng KY, Gibb DM, Green H, Iolascon A, Jacqz-Aigrain EM, Knibbe CA, **Santen GW**, van Schaik RH, Tibboel D, and Della Pasqua OE (2007) Pharmacogenetics and paediatric drug development: issues and consequences to labelling and dosing recommendations. *Expert Opin Pharmacother* **8**:1787-1799.

**Santen G**, Gomeni R, Danhof M, and Della Pasqua OE (2008) Sensitivity of the individual items of the Hamilton depression rating scale to response and its consequences for the assessment of efficacy. *J Psychiatr Res* doi:10.1016/j.jpsychires.2007.11.004.

**Santen G**, Danhof M, and Della Pasqua OE (2008) Evaluation of treatment response in depression studies using a Bayesian parametric cure rate model. *J Psychiatr Res* doi:10.1016/j.jpsychires.2007.11.009.

**Santen GWE**, Benus RFJ, and van der Werf TS (2008) Probioticaprofylaxe bij voorspeld ernstige acute pancreatitis. *Ned Tijdschr Geneesk* **In press**.



