

Inhoud december 2023 volume 22 nummer 10

Duiding

- Een COMT-inhibitor, een MAO-B-inhibitor of een dopamine-agonist toevoegen aan een bestaande perorale behandeling met levodopa bij onvoldoende gecontroleerde ziekte van Parkinson?
Ségolène De Waele, David Crosiers 221
- Hypertensiebehandeling meer personaliseren?
Paul De Cort 225
- Het nut van point-of-care-testen bij het voorschrijven van antibiotica voor acute luchtweginfecties.
Ann Van den Bruel, Jan Verbakel, Tom Poelman 229
- De MoCA-test: cognitieve curve beter dan afkapwaarden om normaal cognitief functioneren te onderscheiden van milde cognitieve achteruitgang en dementie?
Annick Van Gils 235
- Kortdurende interpersoonlijke therapie effectief bij prenatale depressie
Pauline Stas 239

Een COMT-inhibitor, een MAO-B-inhibitor of een dopamine-agonist toevoegen aan een bestaande perorale behandeling met levodopa bij onvoldoende gecontroleerde ziekte van Parkinson?

Referentie

Gray R, Patel S, Ives N, et al. Long-term effectiveness of adjuvant treatment with catechol-O-methyltransferase or monoamine oxidase B inhibitors compared with dopamine agonists among patients with Parkinson disease uncontrolled by levodopa therapy: the PD MED randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2022;79:131-40.
DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.4736

Duiding

Ségolène De Waele, ASO neurologie en doctoraatsstudent, Vakgroep Translationale Neurowetenschappen, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen en David Crosiers, neuroloog, dienst Neurologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen; docent, Vakgroep Translationale Neurowetenschappen, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen
Geen belangenvermenging met het onderwerp..

Klinische vraag

Wat is het effect van dopamine-agonisten versus COMT- en MAO-B-inhibitoren als aanvullende behandeling bij levodopa voor patiënten met de ziekte van Parkinson?

Achtergrond

De huidige richtlijnen ondersteunen het gebruik van levodopa als symptomatische startbehandeling voor patiënten met de ziekte van Parkinson (1). Na langdurig gebruik van hoge dosissen levodopa kunnen motorische complicaties ontstaan zoals ‘wearing-off’ (toenemende stijfheid en/of traagheid vóór de inname van een volgende dosis), dyskinesieën (abnormale onwillekeurige bewegingen na inname van een dosis medicatie) en ‘on-off fenomeen’ (onvoorspelbare episodes van plotse stijfheid en/of traagheid (off-episodes) en normale motoriek of dyskinesieën (on-episodes) los van het moment waarop de medicatie wordt ingenomen) (1). De behandeling van deze motorische complicaties kan bestaan uit het verhogen/verlagen van de dosis levodopa, het verder fractioneren van de medicatie (met kortere tussenpozen innemen) en het opstarten van een aanvullende perorale behandeling (1). Een aanvullende perorale behandeling kan bestaan uit dopamine-agonisten, monoamineoxidase B (MAO-B)-inhibitoren of catechol-O-methyltransferase-(COMT)-inhibitoren (1). In 2011 bespraken we in *Minerva* een systematische review van placebogecontroleerde RCT’s die de werkzaamheid aantoonde van verschillende geneesmiddelenklassen (dopamine-agonisten, COMT-inhibitoren en MAO-B-inhibitoren) als toevoeging aan levodopa bij patiënten met de ziekte van Parkinson en motorische complicaties (2,3). Een indirecte vergelijking tussen geneesmiddelenklassen suggereerde dat dopamine-agonisten meer effect hebben, maar ook leiden tot meer ongewenste effecten (2,3). Tot nog toe werden geen head-to-head studies met de verschillende geneesmiddelenklassen uitgevoerd (4).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering in 62 poliklinieken voor neurologie en geriatrie in Engeland, Schotland, Wales, Tsjechië en Rusland
- inclusiecriteria: idiopathische ziekte van Parkinson, gediagnosticeerd door een specialist in bewegingsstoornissen op basis van de **UK Brain Bank criteria**; motorische complicaties onvoldoende onder controle met levodopa in monotherapie of in combinatie met dopamine-agonist of MAO-B-inhibitor; nood aan aanvullende medicatie
- exclusiecriteria: dementie (door het medisch team ingeschat), niet in staat om geïnformeerde toestemming te geven of vragenlijsten in te vullen

- uiteindelijk includeerde men 500 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 73 (SD 8,2) jaar, 62,8% mannen.

Onderzoeksopzet

Multicenter open-label pragmatische gecontroleerde gerandomiseerde studie met semi-**factorieel opzet**

- 1:1:1-randomisatie in 3 onderzoeksgroepen: COMT-inhibitor (n=134), MAO-B-inhibitor (n=134) of dopamine-agonist (n=130) als aanvullende therapie (bovenop levodopa)
- semi-factorieel (2x1) opzet waarbij patiënten met motorische complicaties onder behandeling met dopamine-agonist alleen gerandomiseerd konden worden in de COMT- of MAO-B-inhibitor-groep terwijl patiënten onder behandeling met MAO-B-inhibitor met motorische complicaties of waarbij men oordeelde dat deze medicatie gecontra-indiceerd was alleen gerandomiseerd konden worden in de dopamine-agonist- of COMT-inhibitor-groep
- stratificatie op basis van ziektestadium volgens **Hoehn and Yahr-schaal**, tijd sinds diagnose (<4, 4-6, >6 jaar), eerdere behandeling (dopamine-agonist, MAO-B-inhibitor, geen van beide) en leeftijd (<50 jaar, 50-59 jaar, 60-69 jaar, 70-79 jaar, ≥80 jaar).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: functionele status gemeten met de mobiliteitssubscala van de **Parkinson's disease Questionnaire (PDQ-39)**
- secundaire uitkomstmaten: andere PDQ-39-subcategorieën, globale PDQ-39-score, Hoehn and Yahr-ziektestadium, therapietrouw, cognitief functioneren (gemeten met de **Mini Mental State Examination (MMSE)-schaal**), ontstaan van dementie, permanente opname in ziekenhuis of woonzorgcentrum, overlijden, levenskwaliteit van de mantelzorger (zelf gemeten met de **SF-36-vragenlijst**)
- alle vragenlijsten werden afgenomen bij patiënten en hun mantelzorgers voor randomisatie, na 6 maanden, na een jaar en vervolgens jaarlijks; de MMSE werd afgenomen bij aanvang en vervolgens om de 5 jaar; de andere uitkomstmaten werden systematisch bijgehouden tijdens jaarlijkse bezoeken
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- mediane follow-up van 4,5 (range 0 tot 13,3) jaar
- geen statistisch significante verschillen voor de primaire en secundaire uitkomstmaten tussen enerzijds de groep met dopamine-agonisten en anderzijds de groep met MAO-B- inhibitoren en de groep met COMT-inhibitoren samen
- geen statistisch significante verschillen voor de primaire en secundaire uitkomstmaten tussen de groep met dopamine-agonisten versus de groep met MAO-B-inhibitoren, noch tussen de groep met dopamine-agonisten versus de groep met COMT-inhibitoren
- met MAO-B-inhibitoren versus COMT-inhibitoren zag men statistisch significant meer verbetering in mobiliteit op de PDQ-39-schaal (gemiddeld verschil van 4,2 punten met 95% BI van 0,4 tot 7,9 punten, p=0,03) (primaire uitkomstmaat), alsook in ADL (gemiddeld verschil van 4,0 punten met 95% BI van 0,4 tot 7,5, p=0,03) en mentaal welzijn (gemiddeld verschil van 4,4 punten met 95% BI van 1,1 tot 7,6, p=0,009).

Besluit van de auteurs

Patiëntgerelateerde levenskwaliteit was lager bij gebruik van COMT-inhibitoren in vergelijking met MAO-B-inhibitoren of dopamine-agonisten als aanvullende therapie bij patiënten met de ziekte van Parkinson en motorische complicaties die onvoldoende onder controle waren met levodopa. De MAO-B-inhibitoren waren even effectief in het bekomen van ziektecontrole, wat zou kunnen suggereren dat deze geneesmiddelenklasse ondergebruikt wordt.

Financiering van de studie

Deze studie werd gerealiseerd met fondsen van de Health Technology Assessment Programme van het UK National Institute for Health Research (project nummer 98/03/02), het UK Department of Health gedurende maart 2012 (Clinical Trials Unit van de Universiteit van Birmingham, voor salarisondersteuning van twee auteurs) en het UK Medical Research Council en Parkinson's UK voor twee andere auteurs.

Belangenconflicten van de auteurs

De meeste auteurs rapporteren ontvangst van verscheidene academische beurzen; enkele auteurs ontvingen compensaties van farmaceutische bedrijven voor een congresdeelname; de volledige lijst is te consulteren in het originele artikel.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Door de pragmatische opzet van deze studie kon men een groot aantal patiënten includeren. Het niet uitsluiten van patiënten die reeds een aanvullende behandeling kregen, geeft een realistische weergave van de dagelijkse klinische praktijk. De randomisatie werd op basis van relevante parameters (waaronder leeftijd en ziektegeschiedenis) gestratificeerd. Het opzet was semi-factorieel waarbij men voor de randomisatie beperkingen oplegde in functie van wat patiënten reeds als aanvullende medicatie innamen. Passend bij een pragmatische opzet mochten de onderzoekers de molecule en de dosering binnen de toegewezen geneesmiddelenklasse zelf bepalen en aanpassen afhankelijk van de individuele respons en tolerantie van de patiënt. Door het open-label opzet is er performance- en rapporteringsbias mogelijk. De auteurs schatten de kans hierop eerder als minimaal in aangezien alle onderzoeksgroepen een actieve behandeling en geen placebobehandeling kregen. Voor de uitkomstmaten werd voornamelijk gebruik gemaakt van de gevalideerde vragenlijst PDQ-39, eerder dan van een klassieke 'pure' schaal voor motoriek. Deze keuze geeft een betere weergave van de impact op het leven van de patiënt en zijn dagelijks functioneren, maar is anderzijds meer subjectief dan een klassieke motorische evaluatie. Registratie van de reductie van de off-tijd of toename van de on-tijd zou een meer genuanceerde evaluatie van de motorische verbetering toegelaten hebben. Tot slot moeten we beklemtonen dat de studie op basis van een vooraf berekende steekproefgrootte wel voldoende power had om een verschil van 6 punten op de mobiliteitsschaal van de PDQ-39 (primaire uitkomstmaat) aan te tonen.

Beoordeling van de resultaten

Door de pragmatische opzet van deze studie kunnen de resultaten gemakkelijker naar de dagelijkse praktijk geëxtrapoleerd worden. Uit de resultaten blijkt dat er enige evidentie bestaat voor de superioriteit van MAO-B-inhibitoren ten opzichte van COMT-inhibitoren op vlak van motorisch functioneren. Ondanks het feit dat het hier om een statistisch significant resultaat gaat, blijkt het verschil van 4,2 op de primaire uitkomstmaat (mobiliteitsschaal van PDQ-39) lager te zijn dan het vooropgestelde klinisch relevante verschil van 6 punten bij de steekproefberekening. Bovendien kan de frequentie van ongewenste effecten in de verschillende groepen een impact gehad hebben op de scores van deze patiënt-gerapporteerde uitkomstmaat. De veiligheid is onderbelicht in de huidige studie maar op dat vlak kon echter geen verschil tussen de verschillende geneesmiddelenklassen aangetoond worden. Zo waren het aantal ziekenhuisopnames (mediaan 4, IQR 2-7) en het staken van medicatie wegens ongewenste effecten (30-38% na 1 jaar, 55-58% na 5 jaar) gelijkaardig tussen de verschillende groepen. Hier dient wel opgemerkt te worden dat de aard van de ongewenste effecten wel ernstiger was in de groep met dopamine-agonisten en de groep met MAO-B-inhibitoren. In beide groepen waren psychiatrische symptomen zoals psychose of verwardheid de frequentste redenen om te stoppen. Psychoses zijn geassocieerd met een hoge morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met de ziekte van Parkinson en een frequente reden tot hospitalisatie (5). In de COMT-inhibitor-groep ging het vooral om gastro-intestinale ongewenste effecten zoals diarree. Dit ongewenst effect wordt frequent gezien bij gebruik van entacapon maar verbetert spontaan bij het staken van de medicatie

(6). Het risico van dyskinesieën wordt onvoldoende gerapporteerd. Dyskinesieën zijn een frequente motorische complicatie bij de ziekte van Parkinson en deze kunnen exacerberen na het opstarten van een aanvullende behandeling. Een meta-analyse van de Cochrane Collaboration vond dat het risico van dyskinesieën groter was met dopamine-agonisten en COMT-inhibitoren dan met MAO-B-inhibitoren (3). De tienjaarsoverleving, het risico van dementie en het percentage opname in een woonzorgcentrum zijn gelijkaardig in de verschillende groepen. Deze uitkomsten zijn trouwens onveranderd gebleven in de voorbije twee decennia (7). Tot slot zien we dat therapietrouw in de huidige studie geassocieerd is met leeftijd, waarbij ouderen (70+) vaker stoppen met medicatie wegens ongewenste effecten. Dit suggereert dat ongewenste effecten, zeker bij ouderen, mee in rekening moeten worden genomen bij het bepalen van de behandeling.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De richtlijnen van de International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS) uit 2018 spreken zich niet uit over het verschil in effectiviteit tussen dopamine-agonisten, COMT-inhibitoren en MAO-B-inhibitoren als add-on-therapie voor de behandeling van motorische complicaties. Dopamine-agonisten en COMT-inhibitoren worden als klinisch nuttig bestempeld voor het behandelen van motorische complicaties, maar het gebruik van de MAO-B-inhibitor selegiline wordt niet geadviseerd wegens onvoldoende evidentie. Het klinisch effect van MAO-B-inhibitoren zoals rasagiline en safinamide zou beter bewezen zijn en daarom zouden deze moleculen wel aanbevolen zijn (8). BCFI stelt levodopa voorop als symptomatische startbehandeling bij de ziekte van Parkinson. Om motorische complicaties van levodopa te beperken, wordt aangeraden om de dagdosis levodopa te splitsen of een dopamine-agonist, MAO-B-inhibitor of COMT-inhibitor toe te voegen. Er wordt hierbij geen onderscheid gemaakt tussen deze 3 aanvullende behandelingen (1).

Besluit van Minerva

Deze multicenter pragmatische open-label gecontroleerde gerandomiseerde studie met semi-factorieel opzet toont aan dat MAO-B-inhibitoren als aanvullende perorale behandeling een beter effect hebben dan COMT-inhibitoren (in deze studie werd enkel entacapon gebruikt) op het motorisch functioneren bij patiënten met de ziekte van Parkinson die reeds onder een behandeling met levodopa staan. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat het type ongewenste effecten bij MAO-B-inhibitoren vaak veel ernstiger zijn dan bij COMT-inhibitoren. Het opstarten van dopamine-agonisten en MAO-B-inhibitoren dient, zeker bij oudere patiënten, steeds een weloverwogen keuze te zijn.

Referenties: zie website

Hypertensiebehandeling meer personaliseren?

Referentie

Sundström J, Lind L, Nowrouzi S, et al. Heterogeneity in blood pressure response to 4 antihypertensive drugs: a randomized clinical trial. JAMA 2023;329:1160-9. DOI: 10.1001/jama.2023.3322

Duiding

Paul De Cort, em. Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Kan een gepersonaliseerd gebruik van vier courante klassen van antihypertensiva het potentieel bloeddrukverlagend effect bij personen met hypertensie vergroten?

Achtergrond

In 2003 bespraken we in Minerva een meta-analyse die aantoonde dat het bloeddrukverlagend effect van de standaarddosis van een antihypertensivum voor elke medicatieklasse hetzelfde is (1,2). De arts moet de dosis van een antihypertensivum optitreren tot de streefbloeddruk bereikt wordt (3,4). Bij de keuze voor een bepaald antihypertensivum, moet men ook rekening houden met het cardiovasculaire risico en de comorbiditeit van de patiënt. Deze strategie houdt dus een zekere vorm van personificatie van de behandeling in. Allerlei fysiologische veranderingen, zoals temperatuur, stress en vermoeidheid, kunnen de bloeddruk voortdurend op een individuele manier beïnvloeden en bijdragen tot het ontstaan van hypertensie. Deze gevarieerde pathogenese zou echter ook een individueel verschillende reactie op de aangeboden medicatie kunnen veroorzaken. Behalve het feit dat de clinicus dagelijks ervaart dat eenzelfde antihypertensivum niet bij elke patiënt even doeltreffend is, wordt deze hypothese sedert de laatste jaren van vorige eeuw ook wetenschappelijk onderzocht (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: personen tussen 40 en 75 jaar, met gekende hypertensie (systolische bloeddruk (SBD) tussen 140 en 159 mmHg gemeten binnen een periode van 5 jaar voor de start van de studie), zonder medicamenteuze behandeling of behandeld met één antihypertensivum (dat tijdens de studie gestopt kan worden); alleen personen die tijdens een run-in-fase van 2 weken met placebo een conventionele systolische bloeddruk tussen 140 en 179 mmHg en een diastolische bloeddruk ≤ 109 mmHg hadden, konden geïnccludeerd worden
- exclusiecriteria: personen met secundaire hypertensie, jicht, ernstige ziekte, cardiovasculaire ziekte, nierfalen, diabetes of contra-indicaties voor de studiemedicatie
- uiteindelijk includeerde men 280 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar, 54,3% mannen, met hypertensie sinds gemiddeld 3 jaar, waarbij 62,1% een antihypertensivum in monotherapie kreeg; na de run-in-fase met placebo bedroeg de conventionele bloeddruk gemiddeld 154/89 mmHg en het ambulant daggemiddelde 145/89 mmHg; de gemiddelde BMI bedroeg 29 (SD 15) en 60% had nooit gerookt.

Onderzoeksopzet

Monocenter dubbelblind cross-over gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (6)

- men randomiseerde elke deelnemer over 6 verschillende behandelsequenties
- in elke behandelsequentie werden 6 behandelperiodes van 7 tot 9 weken met een bepaald antihypertensivum afgewisseld met een washoutperiode van 1 week met placebo
- in elke behandelperiode werd na een periode van 1 tot 2 weken het antihypertensivum aan halve dosis getitreerd naar de volledige dosis (16 mg candesartan of 20 mg lisinopril of 10 mg amlodipine of 25 mg thiazide): elke deelnemer kreeg elk antihypertensivum minstens eenmaal aangeboden en twee antihypertensiva ad random tweemaal aangeboden

- op het einde van elke behandelperiode werd een ambulante bloeddrukmeting uitgevoerd van 24 uur met een bloeddrukmeting om de 20 minuten overdag en om het uur 's nachts.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: intra- en interspersoonlijke variatie van het ambulante daggemiddelde (tussen 10 uur en 20 uur) voor systolische bloeddruk voor de 4 gebruikte antihypertensiva
- alleen de behandelperiodes met 90% therapietrouw (volgens het aantal gebruikte pillen) en met een geslaagde 24-uurs bloeddrukmonitoring (minstens 22 uur, minstens 2 metingen per uur en minstens 14 metingen tussen 10 uur en 20 uur) werden in de analyse opgenomen.

Resultaten

- 270 deelnemers ondergingen 1 468 volledige behandelperiodes met een mediane lengte van 56 dagen
- men zag gemiddeld een hoger daggemiddelde voor systolische bloeddruk met thiazide versus lisinopril (gemiddeld verschil van 6,4 mmHg met 95% BI van 5,3 tot 7,6), met thiazide versus candesartan (gemiddeld verschil van 4,3 mmHg met 95% BI van 3,2 tot 5,4), met thiazide versus amlodipine (gemiddeld verschil van 5,1 mmHg met 95% BI van 3,9 tot 6,2) en met amlodipine versus lisinopril (gemiddeld verschil van 1,4 mmHg met 95% BI van 0,2 tot 2,5), terwijl het daggemiddelde voor systolische bloeddruk gemiddeld lager was met lisinopril versus candesartan (gemiddeld verschil -2,1 met 95% BI van -3,3 tot -1,0); er was geen statistisch significant verschil tussen amlodipine en candesartan
- men zag voor alle behandelingen een sterke variatie in gemiddeld daggemiddelde voor systolische bloeddruk tussen patiënten onderling, alsook tussen de behandelperiodes met eenzelfde behandeling bij individuele patiënten (die tweemaal dezelfde behandeling kregen)
- een gepersonaliseerde behandeling levert in vergelijking met een vaste behandeling potentieel gemiddeld 4,4 mmHg extra daling op in het daggemiddelde voor systolische bloeddruk; voor de keuze candesartan versus lisinopril en amlodipine versus thiazide is er geen evidentie voor gepersonaliseerde effecten (zowel voor de uitgebreide analyse met alle patiënten als voor de enge analyse met alleen patiënten die de behandeling in twee behandelperiodes kregen).

Besluit van de auteurs

Deze studie onthult een substantiële heterogeniteit in de bloeddrukverlagende respons op antihypertensiva. Deze gegevens kunnen implicaties hebben voor het concept van gepersonaliseerde behandeling.

Financiering van de studie

De studie kreeg vergoedingen van de Zweedse Raad voor Onderzoek, van de Kjell and Märta Beijer Foundation, en van Anders Wiklöf.

Belangenvermenging van de auteurs

De hoofdauteur verklaart aandelen te bezitten van 2 bedrijven, met name Symptoms Europe AB en Anagram Kommunikation AB; een tweede auteur ontving vergoedingen van diverse farmaceutische firma's; een derde werd vergoed door de universiteit van Uppsala voor zijn deelname aan de Physics-studie; geen andere belangen werden gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Voor de huidige onderzoeksvraag had men een methodologie nodig die kan controleren voor de brede persoonlijke achtergrondvariabiliteit in bloeddruk. Een klassieke RCT is hiervoor minder geschikt omdat men hiermee alleen gegevens in parallelle groepen genereert. Met een **cross-overdesign** kan men daarentegen per individu verschillende behandelingen gedurende 7 tot 9 weken aanbieden en achteraf de variabiliteit van de behandel-effecten binnen en tussen elk individu berekenen (7).

De randomisatie van de deelnemers over de verschillende behandelingen verliep in elke fase computergestuurd met inachtneming van concealment of allocation. De studie is ook volledig dubbelblind: studieverpleegkundigen bezorgden aan de patiënten de studiemedicatie in genummerde blisters met identieke capsules en ook de statistici die de resultaten achteraf analyseerden, waren blind voor de toewijzing. Slechts 10 van de 280 gerandomiseerde patiënten (3,8%) namen uiteindelijk niet deel aan de studie en bovendien werden 1 468 van de geplande 1 680 behandelperiodes (87,3%) effectief uitgevoerd. Door deze lage studie-uitval en hoge therapietrouw mogen we aannemen dat de vooropgestelde power van de studie bereikt werd.

Beoordeling van de resultaten

De rekrutering gebeurde in de 2^e lijn, onder bezoekers aan een universitair ambulant centrum van de universiteit van Uppsala, Zweden. Dit bemoeilijkt de extrapolatie naar de 1^e lijn omdat de onderzoeksgroep hier waarschijnlijk homogener is dan een steekproef uit de algemene populatie zou opleveren. Ook de run-in-periode kan tot een homogener onderzoeksgroep geleid hebben. Dit alles kan ervoor gezorgd hebben dat de heterogeniteit in behandel-effecten dus mogelijk onderschat werd. Bovendien gaat het om een selecte groep van patiënten met ongecompliceerde hypertensie en met een laag cardiovasculair risico. Sommige parameters om het totale cardiovasculaire risico te berekenen ontbreken trouwens in deze studie (zoals lipiden en familiale voorgeschiedenis), waardoor het onmogelijk is om het cardiovasculaire risico, de basis om eventueel een medicamenteuze behandeling op te starten, correct in te schatten (8). Merk op dat de meeste onderzoekspersonen lichte hypertensie (graad I) hadden en dus strikt genomen niet in aanmerking kwamen voor een medicamenteuze behandeling van hun bloeddruk.

De gemiddelde statistisch significante extra daling van het ambulante daggemiddelde van de systolische bloeddruk met een gepersonaliseerde benadering bedraagt 4,4 mmHg. Dit resultaat is het gevolg van een ‘theoretische schatting’ waarbij men ervan uitgaat dat van elk medicament een equipotente dosis gebruikt werd, wat blijkens de resultaten van de studie duidelijk niet het geval is. Daarenboven is dit verschil klinisch weinig relevant. Het moedigt echter wel aan tot verder wetenschappelijk onderzoek, geholpen door het voorhanden zijn in de toekomst van meer comfortabele en accuratere 24-uurs bloeddrukmonitors. Men verwacht eveneens de ontwikkeling van accuratere en snellere laboratoriumtesten om fenotypische karakteristieken te berekenen. Vroeger is bijvoorbeeld in dit kader de plasma-renine-activiteit vermeld, maar het klinisch gebruik ervan is verlaten door gemis aan specificiteit (9). Uit de huidige studie kunnen we geen persoonlijke kenmerken halen die kunnen helpen bij een meer geschikte medicatiekeuze. Het ontwikkelen van een beter predictief model voor gepersonaliseerde bloeddrukbehandeling op basis van biomarkers en klinische karakteristieken kan zeker onderwerp uitmaken van verder onderzoek. Dit zou moeten helpen om voor een patiënt het ‘juiste’ medicament te kiezen in plaats van nog een medicament aan de behandeling toe te voegen. Tot slot moeten we nog opmerken dat de huidige studie geen rekening houdt met de reeds bekende voor- of nadelen van sommige medicaties op comorbiditeit (bijvoorbeeld gunstig effect van thiazide in geval van hartfalen). De vraag is of de significante verschillen tussen de medicatievergelijkingen nog steeds waren opgetreden wanneer men dit wel gedaan had.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De huidige richtlijnen raden aan om de medicamenteuze behandeling van een patiënt met hypertensie individueel te kiezen op basis van de inschatting van zijn cardiovasculair risico en zijn comorbiditeit (10,11). Hoewel eigenschappen zoals etniciteit, leeftijd, fysieke activiteit en comorbiditeit al sturend kunnen werken, is het includeren van fenotypische eigenschappen van de patiënt momenteel nog niet aan de orde.

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde monocenter dubbelblinde cross-over gerandomiseerde gecontroleerde studie kunnen we besluiten dat personen met ongecompliceerde lichte hypertensie zowel intra- als interpersoonlijk verschillend reageren op een behandeling met antihypertensiva. Ondanks het

feit dat het verschil in bloeddrukdaling tussen een gepersonaliseerde en een vaste behandeling klinisch niet relevant lijkt, blijft het een interessant en veelbelovend denkspoor om verder wetenschappelijk onderzoek uit te voeren naar parameters die een optimale behandeling met antihypertensiva kunnen bepalen.

Referenties

1. De Cort P. Antihypertensiva: effect van lage dosissen en combinaties. *Minerva* 2005;4(4):55-7
2. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1427
3. De Cort P. Bloeddrukdaling: de kern van cardiovasculaire risicoreductie. *Minerva* 2003;2(1):14-5.
4. Staessen J, Wang J, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06411-X
5. Attwood S, Bird R, Burch K, et al. Within-patient correlation between the antihypertensive effect of atenolol, lisinopril and nifedipine. *J Hypertens* 1994;12:1053-60.
6. Sundström J, Lind L, Nowrouzi S, et al. Heterogeneity in blood pressure response to 4 antihypertensive drugs: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;329:1160-9. DOI: 10.1001/jama.2023.3322
7. Senn S. Statistical pitfalls of personalized medicine. *Nature* 2018;563:619-21. DOI: 10.1038/d41586-018-07535-2
8. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertensie. Aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering. *Domus Medica* 2009, opvolgrapport 2013.
9. Robert M. Carey. Is personalized antihypertensive drug selection feasible? *JAMA* 2023;329:1153-4. DOI: 10.1001/jama.2023.3704
10. Hypertensie. Belgische richtlijn. *Domus Medica*, 2009.
11. Cardiovasculair risicomanagement. NHG-Standaard. (M84) Gepubliceerd: juni 2019. Laatste aanpassing: juni 2019.

Het nut van point-of-care-testen bij het voorschrijven van antibiotica voor acute luchtweginfecties

Referentie

Smedemark SA, Aabenhus R, Llor C, et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in people with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD010130.pub3

Duiding

Ann Van den Bruel, hoogleraar ACHG KU Leuven, Jan Verbakel, hoofddocent ACHG KU Leuven en Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van het gebruik van point-of-care-testen bij patiënten met een acute luchtweginfectie op het voorschrijven en gebruik van antibiotica in de eerstelijnszorg?

Achtergrond

Het meten van de concentratie inflammatoire biomarkers in het bloed kan nuttig zijn bij de beslissing om al dan niet antibiotica voor te schrijven voor een acute luchtweginfectie. Reeds in 2004 bespraken we in *Minerva* een cross-sectionele studie die suggereerde dat het mogelijk is om een pneumonie uit te sluiten bij volwassen patiënten met acute hoest, een laag risico van een (lage) luchtweginfectie en een C-reactief proteïne (CRP) <20 mg/l (1,2). In een recentere (2021) geduide systematische review en meta-analyse van prospectieve cohortstudies van goede tot matige kwaliteit bleek bij patiënten met symptomen van een acute luchtweginfectie en/of vermoeden van pneumonie de diagnostische waarde van een CRP <20 mg/l groter te zijn dan deze van procalcitonine (PCT) of leukocytose om een pneumonie uit te sluiten (3,4). Behalve de diagnostische accuraatheid behandelden we in *Minerva* meermaals de vraag of het gebruik van CRP-point-of-care-testen in de eerstelijnszorg kan leiden tot het vermijden van overbehandeling met antibiotica. Zo toonde een cluster-gerandomiseerde RCT aan dat bij een klinisch vermoeden van een onderste luchtweginfectie zowel het bepalen van CRP als een verbeterde communicatie het aantal antibioticumvoorschriften kan doen dalen zonder de veiligheid van de patiënt in gevaar te brengen (5,6). In een andere methodologisch correct uitgevoerde multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie bij patiënten met een acute COPD-exacerbatie werd aangetoond dat er minder antibiotica voorgeschreven en gebruikt worden wanneer men op basis van het resultaat van een CRP-sneltest beslist om al dan niet antibiotica voor te schrijven (7,8). Een methodologisch correct uitgevoerde pragmatische open-label cluster-gerandomiseerde gecontroleerde studie in Nederlandse woonzorgcentra ten slotte toonde aan dat een CRP-sneltest bij klinisch vermoeden van een acute lage luchtweginfectie bij bewoners het aantal antibioticumvoorschriften sterk kan reduceren in vergelijking met gebruikelijke zorg (9,10). Over het algemene nut van point-of-care-testen bij patiënten met een acute luchtweginfectie werd recent een systematische review van de Cochrane Collaboration uitgevoerd (11).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL, Medline, Embase, CINAHL, Web of Science, LILACS; tot 14 juni 2022
- US National Institutes of Health Ongoing Trials Register, EU Clinical Trials Register, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform; op 10 december 2021

- opvragen van gepubliceerde, niet-gepubliceerde en lopende studies bij experts en bedrijven die point-of-care testen produceren
- referentielijsten van geïncludeerde studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's en cluster-gerandomiseerde RCT's die bij patiënten in de eerstelijnszorg van gelijk welke leeftijd, met symptomen of een diagnose van een acute luchtweginfectie, het effect van een point-of-care-test van inflammatoire biomarkers (CRP, procalcitonine, leukocytose) vergeleken met gebruikelijke zorg, op het voorschrijven van antibiotica en klinische uitkomstmaten
- uiteindelijke inclusie van 13 open-label RCT's; 12 studies (n=10 218) bestudeerden CRP en 1 studie (n=317) bestudeerde procalcitonine; uitgevoerd tussen 1995 en 2021 in Europa, Rusland (N=1) en Azië (N=2); 7 RCT's waren cluster-gerandomiseerd.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten in de eerstelijnszorg van gelijk welke leeftijd met symptomen (hoest, gekleurd/toegenomen sputum, koorts, loopneus, respiratoire distress, malaise, combinaties van focale en algemene symptomen sinds minder dan 4 weken) of een diagnose van een acute luchtweginfectie (zowel bovenste als onderste luchtweginfectie, pneumonie, bronchitis, acute exacerbatie van COPD of astma, faryngitis, tonsillitis, laryngitis, rhinosinusitis, verkoudheid, acute otitis media, influenza) in de eerste lijn
- uiteindelijke inclusie van 10 535 deelnemers, 8 200 volwassenen en 2 335 kinderen, in 75% van de gevallen met een acute lage luchtweginfectie; 4 studies includeerden ook kinderen en 1 studie includeerde alleen kinderen tussen 3 maanden en 12 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - aantal patiënten dat tijdens de consultatie en binnen een follow-up van 28 dagen een antibioticum voorgeschreven kreeg
 - aantal patiënten met belangrijke verbetering (inclusief volledige genezing) binnen een follow-up van 7 dagen
 - globale mortaliteit binnen een follow-up van 28 dagen
- secundaire uitkomstmaten: aantal patiënten waarvoor een nieuwe consultatie nodig was binnen een follow-up van 28 dagen, aantal patiënten waarvoor een hospitalisatie nodig was binnen een follow-up van 28 dagen, duur van de luchtweginfectie, aantal tevreden patiënten, aantal patiënten met belangrijke verbetering (inclusief volledige genezing) binnen een follow-up van 28 dagen
- random-effects-meta-analyse met intention-to-treat-gegevens
- subgroepanalyses met ernstige (zoals pneumonie) versus niet-ernstige infecties (zoals verkoudheid), kinderen versus volwassenen, type point-of-care-test, studies met laag versus hoog risico van bias, cluster-gerandomiseerde RCT's versus individueel gerandomiseerde RCT's.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - zowel met de CRP- als met de procalcitonine-point-of-care test zag men versus gebruikelijke zorg een statistisch significante afname van antibioticumvoorschriften tijdens de consultatie (*zie tabel 1 en 2*)
 - met de CRP- maar niet met de procalcitonine-point-of-care-test kon men versus gebruikelijke zorg een statistisch significante afname van antibioticumvoorschriften binnen een follow-up van 28 dagen aantonen (*zie tabel 1 en 2*)
 - er kon geen statistisch significant verschil in aantal patiënten met belangrijke verbetering (inclusief genezing) binnen een follow-up van 7 dagen en evenmin in

globale mortaliteit binnen een follow-up van 28 dagen aangetoond worden (zie tabel 1 en 2)

Tabel 1. Primaire uitkomstmaten tussen de CRP-point-of-care test en gebruikelijke zorg.

	Illustratief vergelijkend risico		Effect (95% BI)	Aantal deelnemers (aantal studies)	I ²	GRADE
	Verondersteld risico*	Overeenkomstig risico (met 95% BI)**				
Patiënten met een antibioticumvoorschrift tijdens de consultatie	516	397 (356-444)	RR 0,77 (0,69-0,86)	10 218 (12 RCT's)	79%	Matig
Patiënten met een antibioticumvoorschrift binnen 28 dagen	664	538 (505-571)	RR 0,81 (0,76-0,86)	5 091 (7 RCT's)	29%	Hoog
Patiënten met belangrijke verbetering (inclusief genezing) binnen 7 dagen	567	584 (545-636)	RR 1,03 (0,96-1,12)	3 104 (4 RCT's)	0%	Matig
Globale mortaliteit binnen de 28 dagen	1	0 (0-2)	RR 0,53 (0,10-2,92)	7 737 (9 RCT's)	0%	Laag

* mediaan risico met gebruikelijke zorg (per 1 000 patiënten)

** gebaseerd op het verondersteld risico en het relatief risico (per 1 000 patiënten)

Tabel 2. Primaire uitkomstmaten tussen de procalcitonine-point-of-care-test en gebruikelijke zorg.

	Illustratief vergelijkend risico		Effect (95% BI)	Aantal deelnemers (aantal studies)	GRADE
	Verondersteld risico*	Overeenkomstig risico (met 95% BI)**			
Patiënten met een antibioticumvoorschrift tijdens de consultatie	566	181 (130-249)	RR 0,32 (0,23-0,44)	317 (1 RCT)	Heel laag
Patiënten met een antibioticumvoorschrift binnen 28 dagen	70	74 (31-174)	RR 1,05 (0,44-2,48)	277 (1 RCT)	Heel laag
Patiënten met belangrijke verbetering (inclusief genezing) binnen 7 dagen	395	486 (367-639)	RR 1,23 (0,93-1,62)	277 (1 RCT)	Heel laag
Mortaliteit binnen de 28 dagen	-	-	-	277 (1 RCT)	-

* mediaan risico met gebruikelijke zorg (per 1 000 patiënten)

** gebaseerd op het verondersteld risico en het relatief risico (per 1 000 patiënten)

- van de secundaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil versus gebruikelijke zorg in aantal patiënten waarvoor een nieuwe consultatie nodig was binnen een follow-up van 28 dagen zowel met de CRP-point-of-care-test (N=7; n=6 256; GRADE hoog) als met de procalcitonine-point-of-care-test (N=1; n=317; GRADE zeer laag)

- geen statistisch significant verschil versus gebruikelijke zorg in aantal patiënten waarvoor een hospitalisatie nodig was binnen een follow-up van 28 dagen zowel met de CRP-point-of care-test (N=10; n=7 514; GRADE matig) als met de procalcitonine-point-of-care test (N=1; n=277; GRADE zeer laag)
- geen statistisch significant verschil versus gebruikelijke zorg in aantal tevreden patiënten zowel met de CRP-point-of care-test (N=3; n=1 458; GRADE laag) als met de procalcitonine-point-of-care test (N=1; n=308; GRADE zeer laag)
- geen statistisch significant verschil versus gebruikelijke zorg in aantal patiënten met belangrijke verbetering (inclusief volledige genezing) binnen een follow-up van 28 dagen met de CRP-point-of care-test (N=5; n=2 324; GRADE matig).

Besluit van de auteurs

Het gebruik van CRP-point-of-care-testen bovenop de standaardzorg vermindert waarschijnlijk het aantal patiënten dat met symptomen van een acute luchtweginfectie in de eerste lijn antibiotica voorgeschreven krijgt. Het gebruik van CRP-point-of-care-testen heeft waarschijnlijk geen effect op de genezing. Gezien het aantal patiënten aan wie een antibioticum wordt voorgeschreven daalt, is het onwaarschijnlijk dat toekomstige studies deze conclusie nog zullen wijzigen, alhoewel de grootte van het geschatte effect nog kan veranderen.

Het gebruik van CRP-point-of-care-testen heeft mogelijk geen effect op de mortaliteit binnen een follow-up van 28 dagen, maar dit is wel gebaseerd op een klein aantal gebeurtenissen. Studies die mortaliteit en ziekenhuisopnames evalueerden zijn uitgevoerd bij kinderen in lage en midden inkomenslanden en bij ouderen met comorbiditeiten. Toekomstige studies zouden zich dus moeten richten op kinderen, immuungecompromitteerde patiënten en personen ouder dan 80 jaar met comorbiditeiten. Er is in de eerste lijn nood aan meer studies met procalcitonine en potentieel nieuwe biomarkers als point-of-care-test bij de beslissing om al dan niet antibiotica voor te schrijven. Daarnaast zijn er ook studies nodig die CRP-gebaseerde algoritmes valideren, met specifieke aandacht voor leeftijdsverschillen.

Financiering van de studie

Geen studiefinanciering vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten vermeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration werd uitgevoerd volgens de regels van de kunst. Meerdere databanken werden doorzocht, waaronder de belangrijkste voor gerandomiseerde gecontroleerde studies, zijnde CENTRAL, Medline en Embase. Men zocht ook naar niet-gepubliceerde en lopende studies. Voorts werden referentielijsten uitgeplozen en auteurs persoonlijk gecontacteerd. Men gebruikte heel wat zoektermen die relevant zijn voor het onderwerp. Studies werden geselecteerd volgens vooraf vastgelegde inclusiecriteria door 2 onafhankelijke reviewers. Ook de data-extractie werd door 2 onafhankelijke reviewers uitgevoerd gebruikmakend van een gestandaardiseerd formulier. Men beoordeelde het risico van bias voor alle geselecteerde studies met behulp van de Cochrane-risk-of-bias-tool. Globaal vertoonden de studies een onduidelijk of laag risico van selectiebias. De randomisatie werd meestal correct beschreven maar de informatie over concealment of allocation was onvolledig in bijna driekwart van de gevallen. Aangezien point-of-care-testen worden uitgevoerd in het kader van diagnostiek en besliskunde was het niet mogelijk om zorgverleners en patiënten te blinderen. Omdat men zich voor de evaluatie van het aantal antibioticumvoorschriften baseerde op elektronische of papieren dossiers is het risico van detectiebias voor deze uitkomstmaat uiteindelijk laag. Anders is het voor de patiëntgebonden uitkomstmaten waardoor het risico van performance- en detectiebias door afwezigheid van

blinding eerder hoog is. Auteurs werden gecontacteerd wanneer er gegevens ontbraken en men maakte gebruik van de intention-to-treat gegevens van de geïncludeerde studies. De statistische heterogeniteit werd beoordeeld met behulp van de I²-test. Alleen voor de CRP-point-of-care-test was het mogelijk om een funnel plot te construeren. De geringe asymmetrie wijst op de mogelijkheid van publicatiebias. Van de geplande subgroepanalyses kon men deze van ‘ernstige versus niet-ernstige infecties’ niet uitvoeren omdat geen enkele studie deze eigenschap rapporteerde. Als alternatief voerde men een subgroepanalyse met ‘bovenste versus onderste luchtweginfecties’ uit. Het was zinloos om een subgroepanalyse naargelang type point-of-care-test uit te voeren omdat bijna alle studies de CRP point-of-care test onderzochten. Een subgroepanalyse die rekening houdt met het risico van bias was evenmin nuttig omdat alle studies open-label waren en dus een hoog risico van bias hadden.

Beoordeling van de resultaten

Zowel met de CRP- als met de procalcitonine-point-of-care-test zag men versus gebruikelijke zorg een statistisch significante afname van antibioticumvoorschriften tijdens de consultatie. De belangrijke statistische heterogeniteit van deze uitkomstmaat voor CRP-point-of-care-testen (79%) kan niet verklaard worden door het gebruikte studiedesign (cluster-gerandomiseerde RCT's versus individueel gerandomiseerde RCT's). In een andere geplande subgroepanalyse zag men evenmin een verschil in effect tussen kinderen en volwassenen. Het resultaat was bovendien niet verschillend voor onderste en bovenste luchtweginfecties. Mogelijk ligt een verschillend gebruik van de CRP-test aan de basis van de statistische heterogeniteit. In sommige studies mochten artsen bijvoorbeeld een CRP <20 mg overrulen en toch antibiotica voorschrijven. Ook blijkt dat het CRP-algoritme in 28,6% (range van 20% tot 35%) van de studies niet gevolgd werd. Dat sluit enerzijds aan bij de praktijk waarbij de arts een CRP-waarde vaak interpreteert rekening houdend met anamnese en klinisch onderzoek. Anderzijds kan dit er ook op wijzen dat training en opvolging in het gebruik van CRP-point-of-care-testen nodig is om (op lange termijn) resultaat te boeken. De number needed to test (NNT) om te vermijden dat 1 patiënt een antibioticumvoorschrift krijgt bij de eerste raadpleging blijkt voor CRP-point-of-care-testen 9 (95% BI van 7 tot 13) te zijn. Dat mogen we als een zeer goed resultaat beschouwen. We mogen dit resultaat echter niet extrapoleren naar patiënten ouder dan 80 jaar met ernstige comorbiditeit en/of naar immuungecompromitteerde patiënten, want deze patiëntgroepen waren uitgesloten of ondervertegenwoordigd in de geïncludeerde studies. Het nut van procalcitonine om het aantal antibioticumvoorschriften te verlagen is minder zeker, omdat dit gebaseerd is op slechts één kleine cluster-gerandomiseerde studie bij volwassenen. Deze vaststelling ligt in lijn met een eerdere systematische review en meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens die weinig overtuigend aantoonde dat een procalcitonine-gestuurd antibioticumbeleid leidt tot een afname van de blootstelling aan antibiotica in verschillende settings en voor verschillende types van infectie (12,13).

Het gebruik van CRP-point-of-care-testen had geen invloed op de klinische verbetering van luchtweginfecties binnen de 7 dagen, noch binnen een periode van 28 dagen. Omdat het hier gaat om patiëntgebonden uitkomsten en blinding voor de interventie niet mogelijk was (*zie hoger*), wordt de sterkte van het bewijs van deze uitkomst als matig beschouwd. Door het kleine aantal hospitalisaties en sterfgevallen is de sterkte van het bewijs voor wat betreft ‘geen verschil in hospitalisatie en mortaliteit tussen CRP-point-of-care-test en gebruikelijke zorg’ respectievelijk matig en laag. Hoe dan ook is het weinig waarschijnlijk dat de resultaten met CRP-point-of-care-testen in toekomstig onderzoek tegengesproken zullen worden.

Wanneer men de resultaten vergelijkt met voorgaande systematische literatuurstudies (14-16) treft men zeer gelijkaardige resultaten aan. Verschillen in puntschatting zijn vaak het gevolg van een verschil in selectie van studies, zoals het al dan niet includeren van observationele studies (naast RCT's) of de setting (spoedgevallendienst versus huisartsenpraktijk of hoge versus lage-inkomenslanden). Als aanvullende resultaten vond men dat bijkomende begeleiding in het voorschrijven van antibiotica naast het uitvoeren van de CRP-test tot een verdere daling van het aantal antibioticumvoorschriften leidde (15), alsook dat het aantal antibioticumvoorschriften met een derde daalde bij kinderen in lage- en middeninkomenslanden wanneer men een diagnostisch algoritme gebruikte met specifieke training in de interpretatie van CRP-testen (16).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het Nederlands Huisartsen Genootschap raadt aan om een point-of-care-CRP-test te gebruiken bij patiënten met acute hoest om zo bij matig zieke patiënten de beslissing om al dan niet antibiotica voor te schrijven te ondersteunen aan de hand van de afkapwaarden <20 mg/l (geen pneumonie) en >100 mg/l (pneumonie waarschijnlijk) (17). Dezelfde aanbeveling is terug te vinden in de Britse NICE-richtlijn ‘Pneumonia in adults: diagnosis and management’ (18). Beide richtlijnen benadrukken het belang van een grondige anamnese en klinisch onderzoek voorafgaand aan de point-of-care-CRP-test, evenals het belang van communicatievaardigheden als ondersteuning.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat het gebruik van een CRP-point-of-care-test in de eerstelijnszorg het aantal antibioticumvoorschriften doet dalen zonder de klinische evolutie van lage luchtweginfecties te beïnvloeden, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Het is onwaarschijnlijk dat toekomstige studies dit resultaat nog zullen weerleggen. Extrapolatie naar ouderen met comorbiditeit en immuungecompromitteerde patiënten is niet mogelijk en vraagt om verder onderzoek. Ook met procalcitonine-point-of-care-testen zag men een daling in het aantal antibioticumvoorschriften zonder impact op de klinische verbetering bij volwassenen met een acute luchtweginfectie maar de sterkte van het bewijs was zeer laag.

Referenties zie website

De MoCA-test: cognitieve curve beter dan afkapwaarden om normaal cognitief functioneren te onderscheiden van milde cognitieve achteruitgang en dementie?

Referentie

Bernier PJ, Gourdeau C, Carmichael PH, et al. It's all about cognitive trajectory: accuracy of the cognitive charts-MoCA in normal aging, MCI, and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2023;71:214-20. DOI: 10.1111/jgs.18029

Duiding

Annick Van Gils, KU Leuven, AP Hogeschool
Departement Gezondheid & Wetenschappen
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de diagnostische accuraatheid van een cognitieve MoCA-curve in vergelijking met MoCA-afkapwaarden om een onderscheid te maken tussen enerzijds normaal cognitief functioneren en anderzijds de aanwezigheid van milde cognitieve achteruitgang of dementie bij personen ouder dan 60 jaar?

Achtergrond

In België hebben naar schatting ongeveer 200 000 inwoners dementie (1). Bij milde cognitieve achteruitgang (*Mild Cognitive Impairment of MCI*) vertonen personen een objectief verval van cognitieve vaardigheden zonder impact op het zelfstandig functioneren (2,3). MCI is een belangrijke risicofactor van dementie en kan, in tegenstelling tot dementie, omkeerbaar zijn (4). Daarom kan het nuttig zijn om MCI en dementie vroegtijdig op te sporen. In een eerdere duiding van Minerva werd op basis van een methodologisch correct uitgevoerde systematische review besloten dat de Mini Mental State Examination (MMSE), de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) en de Brief Alzheimer screen (BAS) accuraat zijn om matige tot ernstige vormen van Alzheimer-dementie te onderscheiden van normaal cognitief functioneren (5,6). We wezen er echter ook op dat meer onderzoek nodig is naar de accuraatheid van deze testen om milde vormen van Alzheimer-dementie te onderscheiden van normaal cognitief functioneren en om Alzheimer-dementie te onderscheiden van milde cognitieve achteruitgang (MCI) (5,6). In een andere duiding werd op basis van een systematische review besloten dat een eenmalige toepassing van de MMSE niet volstaat om de overgang naar dementie te voorspellen bij patiënten met MCI (7,8). Een cognitieve curve waarbij de MMSE herhaaldelijk wordt afgenomen in de tijd en men ook rekening houdt met de invloed van leeftijd en opleidingsniveau zou hier een antwoord kunnen bieden (9,10). In vergelijking met de MMSE is de diagnostische accuraatheid van de MoCa-test echter beter om MCI op te sporen en deze test heeft bovendien ook minder plafondeffecten en een hogere test-hertest betrouwbaarheid (11-13). Vandaar het nut om de waarde van een cognitieve MoCA-curve te onderzoeken (14).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

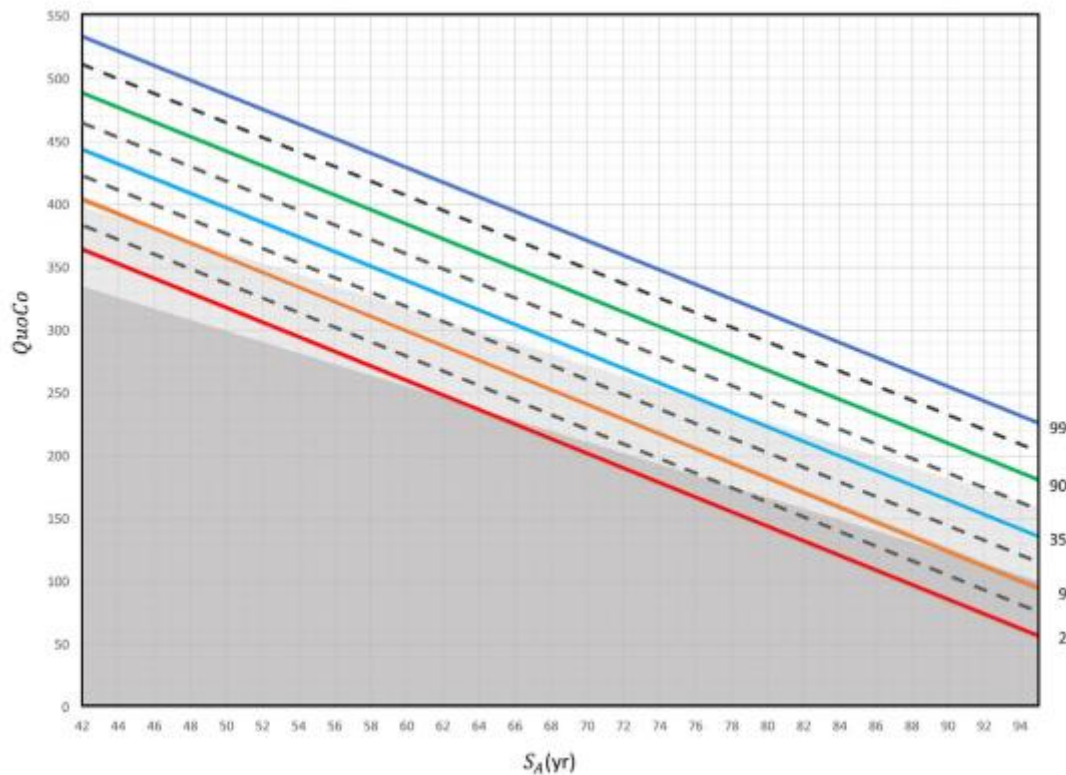
- 9 684 personen van 60 jaar of ouder die opgenomen zijn in de databank van de National Alzheimer Coordinating Center (NACC)* en jaarlijks worden opgevolgd met de MoCA-test; na een periode van 4 jaar vertoonden 5 168 personen geen cognitieve stoornissen, 2 015 personen milde cognitieve achteruitgang (MCI) en 194 dementie; de gemiddelde leeftijd bedroeg 73,66 (SD 7,67) tot 76,82 (SD 7,70) jaar; men had gemiddeld ongeveer 16 (SD3) jaar opleiding genoten; de gemiddelde MoCA-score bij aanvang varieerde van gemiddeld 26,11 (SD 2,88) tot 20,95 (SD 3,54)

- 1 258 personen opgenomen in de Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)-databank** en 425 personen opgenomen in de Hudon-databank***, met vergelijkbare basiskarakteristieken als de personen in de NACC-databank.

Onderzoeksopzet

Retrospectieve observationele studie

- regressieanalyse met de herhaalde MoCA-metingen, samen met de leeftijd en het opleidingsniveau, van de 5 168 personen uit de NACC-databank, die na 4 jaar opvolging geen cognitieve stoornissen ontwikkelden
- men ontwikkelde een cognitieve curve met in de Y-as de 'Cognitieve Quotiënt (MoCA-score/leeftijd x1 000)' en in de X-as 'de gestandaardiseerde leeftijd (leeftijd-jaren opleiding)'
- de gemiddelde cognitieve achteruitgang van de 5 168 'gezonde' personen werden vergeleken met deze van personen in de NACC-databank die na 4 jaar MCI (n=2 015) of dementie (n=194) ontwikkelden; met behulp van de **Youden index** bepaalde men de percentiellijnen die het beste de transitie van geen cognitieve stoornis naar MCI en van MCI naar dementie kunnen onderscheiden (zie figuur)



Figuur. Cognitieve MoCA-curve waarbij de gestandaardiseerde leeftijd (S_A) wordt uitgezet tegenover de cognitieve quotiënt (QuoCo); de zones (normaal cognitief functioneren (wit), MCI (lichtgrijs) en dementie (grijs)) duiden de cognitieve status aan na een initiële MoCA-score; elke percentiellijn vertegenwoordigt een leeftijdsafhankelijke achteruitgang van de cognitieve MoCA-curve; wanneer bij een patiënt een volgende MoCA-score met meer dan de helft van een interval (afstand tussen volle en stippellijn) afneemt, wijst dit op de transitie van normaal cognitief functioneren naar MCI of van MCI naar dementie; wanneer de afname meer dan een interval (afstand tussen twee volle lijnen) bedraagt wijst dit op de transitie naar dementie.

(bron: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36102601/#&gid=article-figures&pid=figure-1-uid-0>)

- validatie van de curve met personen van zowel de NACC-databank (waarbij men 4 002 personen viermaal evalueerde met een totaal van 5 786 transitie), de ADNI- als de Hudon-databank; men

vergeleek de cognitieve MoCA-curve met de afkapwaarden '26/30 voor MCI' en '18/30 voor dementie' van de MoCA-score.

Uitkomstmeting

- sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde van de cognitieve MoCA-curve en de MoCA-score (met afkappunten) om MCI of dementie te detecteren
- vergelijking van de cognitieve MoCA-curve met de **Receiver Operating Characteristic (ROC)** van de MoCA-score.

Resultaten

- voor de NACC-databank:
 - wanneer de cognitieve status met verschillende metingen longitudinaal wordt opgevolgd heeft de cognitieve MoCA-Curve een sensitiviteit van 89% (met 95% BI van 86% tot 92%) en een specificiteit van 79% (met 95% BI van 77% tot 81%) om MCI of dementie te detecteren; de MoCA-score (met afkappunten) heeft een sensitiviteit van 82% (met 95% BI van 79% tot 85%) en een specificiteit van 68% (met 95% BI van 67% tot 70%)
 - wanneer de cognitieve status bij de initiële meting wordt nagegaan heeft de cognitieve MoCA-Curve een sensitiviteit van 81% (met 95% BI van 79% tot 82%) en een specificiteit van 84% (met 95% BI van 83% tot 85%); de MoCA-score (met afkappunten) heeft een sensitiviteit van 91% en een specificiteit van 65%
- voor de ADNI (alleen initiële meting) - en de Hudon-databank (zowel initiële als longitudinale meting) zag men vergelijkbare resultaten
- de ROC-curve toont dat de longitudinale meting met de cognitieve MOCA-curve superieur is aan de MOCA-meting met afkapwaarden om cognitieve stoornissen op te sporen.

Besluit van de auteurs

De cognitieve MoCA-curve vertoont een hoge validiteit en diagnostische accuraatheid om abnormale resultaten van serieel afgenomen MoCA-testen bij oudere personen vast te stellen. De cognitieve MoCA-curve is een innovatief model dat longitudinale evaluatie van het cognitief functioneren toelaat en het mogelijk maakt om snel diagnostiek en behandeling op te starten indien aanbevolen.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door meerder wetenschappelijke onderzoeksfondsen, met name financiering door La Chaire de recherche sur les aphasies primaires progressives, door Fondation de la Famille Lemaire en door Boehringer-Ingelheim.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs rapporteren geen belangenconflict.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

In deze retrospectieve studie onderzoekt men het discriminerend vermogen van de cognitieve MoCA-curve. Dit instrument is door de auteurs zelf eerst ontwikkeld op basis van een regressieanalyse van de gegevens van een bestaande databank. De NACC-databank verzamelt gegevens van verschillende Amerikaanse Alzheimer centra op een robuuste en betrouwbare wijze (15). Men vergeleek de cognitieve MoCA-curve (met percentiellijnen) en de MoCA-score (met afkappunten) onafhankelijk van elkaar op vlak van specificiteit en sensitiviteit. Omdat de diagnostische accuraatheid van de cognitieve MoCA-curve afhankelijk blijft van de MoCA-scores in de NACC-databank gebruikten de onderzoekers voor de validatie ook data van twee andere databanken. De gegevens van deze externe databanken zijn echter beperkt bruikbaar: terwijl men in de NACC-databank jaarlijkse metingen uitvoerde tot 4 jaar na aanvang is dat niet zo voor de ADNI-

databank en slechts voor 129 personen (of 213 vervolgevaluaties) in de Hudon-databank. Bovendien zijn de selectiecriteria voor deelnemers in de gebruikte databanken niet gerapporteerd, waardoor we selectiebias niet kunnen beoordelen. In het artikel zijn de resultaten onvoldoende beschreven. De resultaten zijn wel terug te vinden in de supplementen, maar daar missen we dan weer de betrouwbaarheidsintervallen voor sensitiviteit en specificiteit.

Beoordeling van de resultaten

Volgens de resultaten van deze studie heeft de cognitieve MoCA-curve een hogere sensitiviteit en specificiteit dan de MoCA-score om een onderscheid te maken tussen gezonde personen en personen met milde cognitieve achteruitgang of dementie. Eerder werd door dezelfde auteurs op gelijkaardige wijze een cognitieve curve opgesteld voor de MMSE die men ook vergeleek met de MMSE-score met afkappunten (9). De cognitieve MMSE-curve had hierbij een betere sensitiviteit maar slechtere specificiteit dan de MMSE met afkappunt <24 voor de detectie van dementie. De MoCA heeft minder plafondeffecten en een hogere test-herstest betrouwbaarheid (11-13) wat zich mogelijks vertaalt in een betere specificiteit voor de cognitieve MoCA-curve in vergelijking met de MOCA-score. De cognitieve curve houdt rekening met de verwachte afname in cognitie op basis van leeftijd en opleidingsniveau, wat in tegenstelling tot een score met afkapwaarden, een overschatting van cognitieve achteruitgang voorkomt. Anders gezegd, de cognitieve MoCA-curve biedt de mogelijkheid om jongere of hoog opgeleide personen met een MoCA-score >25/30 toch te identificeren met milde cognitieve stoornissen of dementie en daarnaast om oudere of minder opgeleide personen met een MOCA-score <26/30 te 'normaliseren'. Hierdoor wordt een correctere detectie van cognitieve problemen gefaciliteerd. Het is echter nog onduidelijk of het model dat in deze studie op basis van een specifieke databank werd ontwikkeld ook gebruikt kan worden voor andere populaties. Zo includeerde men alleen deelnemers van 60 jaar of ouder, waardoor de bevindingen niet extrapoleerbaar zijn naar jongere personen. Daarnaast zijn behalve opleiding andere mogelijk relevante eigenschappen van de geïncludeerde deelnemers niet gerapporteerd.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de richtlijn 'Diagnostiek van dementie in de huisartsenpraktijk' wordt het belang van vroegdetectie van dementie benadrukt en wordt aangegeven dat het gebruik van cognitieve testen zoals de MMSE overwogen dient te worden (zwakke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht) (16). In de multidisciplinaire richtlijn voor thuiswonende oudere personen met dementie wordt systematische screening van dementie bij ouderen afgeraden (GRADE 1A), maar wordt wel aangeraden om vermoedens van cognitieve achteruitgang te objectiveren door het uitvoeren van testen zoals onder andere de MMSE of de MoCA (GRADE 1B) (17). Er wordt aanbevolen dit herhaaldelijk te doen bij een abnormale MMSE om de cognitieve evolutie op te volgen (GRADE 1A).

Besluit van Minerva

Deze retrospectieve observationele studie toont aan dat de cognitieve MoCA-curve die rekening met de leeftijd en het opleidingsniveau tijdens herhaalde metingen van de MoCA-score sensitiever en specifiek is dan de MoCA-score met afkappunten om vroegtijdig milde cognitieve achteruitgang en dementie op te sporen. De cognitieve MoCA-curve is op een methodologisch correcte manier ontwikkeld op basis van de gegevens van een bestaande databank en partieel gevalideerd met twee andere externe bestaande databanken. Verder onderzoek in andere populaties is echter nodig vooraleer dit instrument algemeen gebruikt kan worden.

Referenties: zie website

Kortdurende interpersoonlijke therapie effectief bij prenatale depressie

Referentie

Hankin BL, Demers CH, Hennessey EP, et al. Effect of brief interpersonal therapy on depression during pregnancy. JAMA Psychiatry 2023;80:539. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.0702

Duiding

Pauline Stas, klinisch psycholoog, wetenschappelijk medewerker Vlaams Expertisecentrum Suïcidepreventie
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van kortdurende interpersoonlijke psychotherapie in vergelijking met een uitgebreide standaardbehandeling bij zwangere vrouwen met een prenatale depressie?

Achtergrond

In hoge-inkomenslanden komt depressie tijdens de zwangerschap voor bij 7 tot 15% van de vrouwen (1,2). Naast lijdenslast bij de toekomstige moeder zou een prenatale depressie ook gepaard gaan met een verhoogd risico van postnatale depressie bij de moeder (3), alsook van vroeggeboorte, verloskundige complicaties (4), complicaties bij borstvoeding (4,5) en de ontwikkeling van een negatief affect, depressie- en angstklachten bij het kind (6). Ondanks deze risico's voor moeder en kind is het onderzoek naar werkzame niet-medicamenteuze interventies bij prenatale depressie beperkt. Zo bespraken we in een eerdere duiding van Minerva een meta-analyse waaruit bleek dat psychotherapie effectief is voor de behandeling van depressie in de eerste lijn, maar hierbij werd niet specifiek gekeken naar de effectiviteit bij zwangere vrouwen (7,8). Twee meta-analyses van gerandomiseerde gecontroleerde studies toonden reeds aan dat interpersoonlijke therapie effectief is voor de behandeling van prenatale en postnatale depressie (9,10). Interpersoonlijke therapie is een vorm van psychotherapie waarbij de focus ligt op het verbeteren van interpersoonlijk functioneren en interpersoonlijke relaties (11).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van deelnemers uit afdelingen verloskunde en gynaecologie in twee ziekenhuizen in de Verenigde Staten (Denver, Colorado)
- inclusiecriteria: Engelstalige vrouwen tussen 18 en 45 jaar oud met een eenlingzwangerschap ≤ 25 weken en depressieve symptomen bij screening (≥ 10 op de **Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)**)
- exclusiecriteria: huidig gebruik van illegale drugs of methadon, ernstige gezondheidsproblemen die invasieve behandelingen vereisen (zoals dialyse, bloedtransfusies, chemotherapie); huidige of vroegere episodes van psychose of manie; reeds onder cognitieve gedragstherapie of interpersoonlijke therapie; van plan om huidige zwangerschap te beëindigen; momenteel verblijvend in de gevangenis
- uiteindelijk includeerde men 234 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 29,8 (SD 5,9) jaar, het merendeel (43,2%) blank, gemiddeld 16,7 weken zwanger, in 39,5 tot 53% van de gevallen van een eerste kind; het mediane inkomen bedroeg 50 000 dollar (IQR 25 000-90 000) en 40,4% leefde op of onder de armoedegrens; 5,6% had geen en 19,2% had alleen secundair onderwijs genoten; 36,8% had een majeure depressie bij inclusie en 21,4% gebruikte psychotrope medicatie tijdens de zwangerschap.

Onderzoeksopzet

Prospectieve open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met geblindeerde effectbeoordelaars, met twee studiegroepen:

- interventiegroep (n=115): kortdurende interpersoonlijke therapie (IPT) gedurende 8 weken met een gecertificeerde therapeut die hiervoor een training had gekregen; men plande 8 individuele wekelijkse sessies van 50 minuten die in overleg tussen therapeut en cliënt aangevuld konden worden met minder frequente onderhoudssessies; de interventie focuste op psycho-educatie en de link tussen gevoelens en interpersoonlijke interacties: de deelnemers kregen vaardigheden aangeleerd om interpersoonlijke conflicten, die kunnen bijdragen aan depressieve symptomen, op te lossen en ook om de interpersoonlijke ondersteuning te vergroten; voor de start van de interventie werd een sessie gehouden om (logistieke, emotionele of culturele) barrières tot het volgen van de behandeling te beperken en zo de therapietrouw te verhogen
- controlegroep (n=119): uitgebreide standaardbehandeling die bestaat uit individuele ondersteuning, via een sessie van 60 minuten met psycho-educatie over perinatale depressie, alsook (indien gewenst) een doorverwijzing naar verdere psychologische/psychiatrische ondersteuning (geen cognitieve gedragstherapie of IPT); er werd ook uitgebreide informatie meegegeven over alternatieve mentale gezondheidszorginstellingen en -diensten, psychosociale hulp en lokale centra voor ondersteuning bij zwangerschap en postnatale zorg
- er mochten zowel in de interventie-als in de controlegroep ook antidepressiva voorgeschreven worden
- follow-up op verschillende tijdstippen na randomisatie tot 2 weken voor de bevalling.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - verschil tussen interventie- en controlegroep in verandering van depressieve symptomen, gemeten met twee zelfrapportage vragenlijsten, de **20-item Hopkins Symptom Checklist Depression Scale (SCL-20)** en de Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)
 - verschil tussen interventie- en controlegroep in diagnose van majeure depressie, gemeten aan de hand van het **SCID-5-interview**
- secundaire uitkomstmaat:
 - trouwheid van therapeuten aan het behandelprotocol, gemeten aan de hand van een checklist, door twee onafhankelijke ontwikkelaars van het programma
- intention-to-treat-analyse
- effectgrootte uitgedrukt in Cohen's d voor continue variabelen en in odds ratio voor dichotome variabelen
- **moderatoranalyse.**

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - statistisch significant meer verbetering van depressieve symptomen in de interventie- versus de controlegroep, zowel gemeten met de SCL-20 (vanaf een follow-up van 6 tot 7 weken) als met de EPDS (vanaf een follow-up van 11 weken) (*zie tabel*)

Tabel. Gemiddelde afname per week van de SCL-20- en EPDS-score in de interventie- en de controlegroep; effectgrootte van de interventie uitgedrukt in Cohen's d.

	Gemiddelde afname per week in de interventiegroep (SD)	Gemiddelde afname per week in de controlegroep (SD)	Gemiddeld verschil in afname tussen beide groepen	p-waarde	Cohen's d (95% BI)
SCL-20	0,551 (0,067)	0,149 (0,065)	0,402 (0,093)	<0,001	0,57 (0,22-0,91)
EPDS	0,250 (0,025)	0,154 (0,026)	0,095 (0,035)	0,007	0,40 (0,06-0,74)

- statistisch significante daling in aantal diagnoses van majeure depressie in de interventie- versus de controlegroep (odds ratio 4,99 met 95% BI van 2,08 tot 11,97; $p < 0,001$), ook na controle voor pariteit (odds ratio 1,38 met 95% BI van 0,98 tot 1,91; $p = 0,05$)
- secundaire uitkomstmaat:
 - trouw van therapeuten aan het behandelprotocol was zeer hoog (gemiddeld 1,90 op een schaal van 0 tot 2)
- noch de aanwezigheid van majeure depressie bij aanvang, noch de zwangerschapsduur hadden een modererend effect op de resultaten.

Besluit van de auteurs

In deze studie verminderde kortdurende interpersoonlijke therapie significant symptomen van prenatale depressie en het aantal diagnoses van majeure depressie in vergelijking met uitgebreide standaardbehandeling bij zwangere personen van verschillende raciale, etnische en socio-economische achtergrond gerekruteerd uit klinieken voor verloskunde en gynaecologie. Kortdurende interpersoonlijke therapie is een veilige, effectieve interventie om depressie tijdens de zwangerschap te verlichten en kan een positieve invloed hebben op het mentale welzijn van de moeder en de ontwikkelende foetus.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door de National Institute of Mental Health en de National Heart, Lung, and Blood Institute.

Belangenconflicten van de auteurs:

Eén auteur kreeg persoonlijke vergoedingen van de University of Denver en een andere kreeg subsidies van de National Institutes of Health.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze open-label RCT met twee studiearmen en geblindeerde effectbeoordelaars is correct uitgevoerd. De randomisatie was gestratificeerd voor Medicaid status (gezondheidsverzekering voor personen met een laag inkomen), diagnose van majeure depressie en zwangerschapsduur bij aanvang. Na randomisatie waren er in de interventiegroep meer vrouwen met een eerste zwangerschap (53% versus 39,5% in de controlegroep), maar na correctie voor dit verschil in pariteit bleef het aantal diagnoses van majeure depressie op het einde van de zwangerschap kleiner in de interventiegroep. Daar de aard van de interventie was het niet mogelijk om deelnemers en behandelaars te blinderen. Omdat de studie-uitval vergelijkbaar was in de interventie- en de controlegroep (12% versus 13%) is attrition bias weinig waarschijnlijk. Omdat men voor de opvolging van depressieve symptomen twee zelfrapportage vragenlijsten gebruikte bestaat er wel risico van vertekening door sociale wenselijkheid (response bias). Voor de opvolging van diagnose van majeure depressie gebruikten onafhankelijke beoordelaars het SCID-5-gestructureerd klinisch interview (op basis van de DSM-5-criteria) en ook hier zag men een statistisch significant verschil in het voordeel van de interventie. Depressie werd dus op drie manieren gemeten en voor alle drie was een effect in het voordeel van de interventie zichtbaar, wat de robuustheid van de resultaten versterkt. De auteurs geven aan dat ze op basis van een steekproefberekening 256 deelnemers nodig hadden voor het vinden van een matig effect ($d = 0,50$) met een power van 99%. Het is echter niet duidelijk op welke uitkomst dit effect precies slaat. De uiteindelijke steekproef bestond uit 234 deelnemers als gevolg van een pauze in het rekruteren tijdens de covid-pandemie. Volgens hun post hoc-berekeningen zou dit overeen komen met een power van 95%, wat nog steeds aanvaardbaar is, temeer daar er voor alle uitkomstmaten een statistisch significant effect gevonden werd. Voor de start van de interventie werd een sessie gehouden om (logistieke, emotionele of culturele) barrières tot het volgen van de behandeling te beperken. In de controlegroep deed men dat niet waardoor de kans op studie-uitval met de

standaardbehandeling groter had kunnen zijn. Omdat op het einde van de studie bleek dat in beide groepen de studie-uitval vergelijkbaar was (12% interventiegroep, 13% controlegroep), is het effect van deze voorafgaande sessie waarschijnlijk zeer beperkt geweest.

Beoordeling van de resultaten

De kortdurende interpersoonlijke therapie in deze studie toonde al relatief snel een verschil tussen de interventie- en controlegroep in depressieve symptomen, namelijk reeds op 6 tot 7 weken tijd. De helft van de deelnemers uit de controlegroep maakte gebruik van extra individuele psychologische ondersteuning, wat de resultaten mogelijk verdund heeft. Anderzijds moeten we ook zeggen dat de meerderheid van de deelnemers van de interventiegroep alle sessies (gemiddeld aantal sessies 7,27; SD 3,5) volgden en dat de sessies op een betrouwbare manier zijn uitgevoerd. Omdat de studie werd uitgevoerd bij vrouwen van verschillende achtergronden, zowel socio-economisch als etnisch en raciaal, zijn de resultaten ruim extrapoleerbaar. Het mediane inkomen van de studiebevolking lag wel onder het mediane inkomen van Denver (waar de studie werd uitgevoerd) en 40% van de deelnemers leefde op of onder de armoedegrens. De steekproef betreft dus mogelijk vooral vrouwen met een lagere socio-economische status. De invloed van de socio-economische status op de effectiviteit van de interventie werd niet meegenomen in de analyses.

Post hoc werden een aantal sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. De studie vond plaats ten tijde van de covid-pandemie. Behalve het feit dat dit de rekrutering van deelnemers beïnvloed heeft (*zie hoger*), kan dit ook een invloed hebben gehad op het aantal en de ernst van de depressieve symptomen. Sensitiviteitsanalyses konden echter geen modererend effect van covid aantonen. Voorts werden antidepressiva toegestaan tijdens de studie, maar evenmin had het gebruik van psychotrope medicatie een modererend effect op de resultaten. Daardoor sluiten de resultaten dichter aan bij de realiteit, waar niet-medicamenteuze therapie en medicatie vaak in combinatie aangeboden worden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het Vlaams Expertise Netwerk Perinatale Mentale Gezondheid (VENPMG), Domus Medica en National Institute for Health and Care Excellence (NICE) raden als standaardpraktijk omtrent zwangerschapsbegeleiding aan om te screenen voor depressie en depressieve symptomen doorheen de zwangerschap (12-14). Het VENPMG raadt aan om multidisciplinaire ondersteuning en behandeling aan te bieden, waaronder ook psychotherapie (12). Er worden hierbij geen specifieke therapiebehandelingen aangehaald. In de NICE-richtlijnen worden psychologische interventies aangeraden bij zwangere vrouwen met matige tot ernstige depressie, al dan niet in combinatie met medicatie (14). Hierbij wordt cognitieve gedragstherapie als voorbeeld gegeven. De richtlijnen van het Centre of Perinatal Excellence raden eveneens psychotherapie aan, specifiek cognitieve gedragstherapie of interpersoonlijke therapie (15).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde open-label RCT met geblindeerde effectbeoordelaars toont aan dat kortdurende interpersoonlijke therapie reeds vanaf 6-7 weken effectief is in het behandelen van prenatale depressie. Men zag zowel een daling van depressieve symptomen als van het aantal majeure depressies in vergelijking met een uitgebreide standaardbehandeling. De resultaten van de studie kunnen breed geëxtrapoleerd worden omdat het gaat om een raciaal, etnisch en socio-economisch diverse studiebevolking en omdat noch het gebruik van antidepressiva tijdens de interventie, noch de zwangerschapsduur, noch de aanwezigheid van depressie bij aanvang van de studie een invloed hadden op de resultaten.

Referenties: zie website