



Minerva

Evidence-Based Practice voor de eerste lijn

Inhoud maart 2021 volume 20 nummer 2

Duiding

- De accuraatheid van diagnostische testen voor covid-19
Barbara Michiels 14
- Zijn antidepressiva zinvol bij patiënten met dementie en depressie?
Kirsten Catthoor 19

Bondig

- Persoonsgerichte zorg bij patiënten met multimorbiditeit
Dagje Boeykens, Dominique Van de Velde, Patricia De Vriendt, An De Sutter, Peter Pype,
Pauline Boeckxstaens. 24

De accurateheid van diagnostische testen voor covid-19

Referentie

Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, et al. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control* 2021;49:21-9. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.07.01

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Klinische vraag

Wat is de diagnostische accurateheid van de verschillende SARS-CoV-2 testen?

Achtergrond

Het stellen van de juiste diagnose was een uitdaging van bij de start van de covid-19-pandemie. Deze respiratoire infectie heeft vele gedaanten en begint meestal met milde symptomen, die klinisch moeilijk te onderscheiden zijn van andere virusinfecties. Een kleine fractie van de infecties evolueert naar een ernstige vorm met vooral een respiratoire insufficiëntie op de voorgrond. Uiteindelijk is de *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR)-test wereldwijd uitgegroeid tot de gouden standaard. Hierbij wordt RNA van het SARS-CoV-2-virus opgespoord in respiratoire afnames zoals een nasopharyngeale wisser (1). In een zeer kort tijdsparce werd ook in België de testcapaciteit enorm opgeschaald mede dankzij een succesvolle automatisering. Naast deze RT-PCR-test kunnen er ook IgM- en IgG-antistoffen worden opgespoord in bloedstalen als bewijs van een doorgemaakte infectie, maar deze zijn pas 1 tot 3 weken na de start van de symptomen detecteerbaar. Tevens beschikken we nu ook over antigenetests, die meestal als sneltest worden ingezet. Voor elk type van test brengt een veelvoud aan fabrikanten verschillende testen op de markt met telkens specifieke kenmerken en eigen mate van diagnostische accurateheid (2). Daarnaast zijn de doelstellingen van testen voor covid-19 gaandeweg geëvolueerd van louter diagnostisch middel voor gehospitaliseerde patiënten naar een manier om de pandemie in te dijken via isolatie en quarantaine, ook van asymptomatische personen (3).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed en Scopus; tot april 2020
- aanvullend handmatige zoektocht in referentielijsten van geïncludeerde studies en in de grijze literatuur (zoals Google Scholar)
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: evaluatie van gelijk welke methode om de diagnose van een SARS-CoV-2 (covid-19)-infectie te stellen, gebruikmakend van elk mogelijk menselijk biologisch materiaal en waarbij de accurateheid (sensitiviteit en specificiteit) gerapporteerd wordt
- exclusie van studies niet gepubliceerd in een Latijns lettertype
- uiteindelijk includeerde men 16 studies (n=2 297 patiënten) in de systematische review; 14 van de 16 studies waren uitgevoerd in China; alle studies waren retrospectieve observationele cohortstudies; 14 studies werden geïncludeerd in een meta-analyse.

Bestudeerde populatie

- de testgroep bestond uit covid-19-patiënten waarbij de diagnose vooraf werd vastgesteld met een RT-PCR-test op een respiratoir staal (=referentietest)
- slechts 6 studies hadden ook een controlegroep met covid-19-negatieve patiënten.

Uitkomstmeting

- sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve likelihood ratio (LR+ en LR-) van CT thorax en van RT-PCR-test of immunologische test op naso-pharyngeale wisser, nasopharyngeaal aspiraats, keelwisser, bloed, speeksel, sputum, urine, stoelgang en rectale wisser (indextesten) in vergelijking met RT-PCR-test op een respiratoir staal (referentietest).

Resultaten

- 3 studies gaan na voor welke gensequentie de RT-PCR-test het gevoeligst was (het minste aantal kopieën) om SARS-CoV-2 op te sporen
- CT thorax heeft een sensitiviteit van 91,9% (95% BI van 89,8 tot 93,7), een specificiteit van 25,1% (95% BI van 21,0 tot 29,5), een LR+ van 1,19 (95% BI van 0,93 tot 1,52) en een LR- van 0,3 (95% BI van 0,04 tot 2,12) (N=6 studies met I² van 32,8% tot 92,9%)
- immunologische testen met bepaling van IgM en IgG samen op bloed (bloedstaal en vingerprik), serum of plasma hebben een sensitiviteit van 84,5% (95% BI van 82,2 tot 86,6), een specificiteit van 91,6% (95% BI van 86,0 tot 95,4), een LR+ van 7,60 (95% BI van 3,90 tot 14,81) en een LR- van 0,17 (95% BI van 0,04 tot 0,69) (N=4 studies met I² van 0% tot 99%); immunologische testen met alleen bepaling van IgM of IgG waren minder gevoelig (sensitiviteit respectievelijk 77% (95% BI van 74,5 tot 79,5) en 69,4 (95% BI van 66,6 tot 72,1) (N=5 studies); immunologische testen met alleen bepaling van IgG waren ook minder specifiek (specificiteit 69,4% (95% BI van 66,6 tot 72,1) (N=5 studies)
- de sensitiviteit van de RT-PCR-test bedraagt slechts 24,1% (95% BI van 16,7 tot 33,0) op rectale wisser of stoelgang, 0% (95% BI van 0,0 tot 3,7) op urine, 7,3% (95% BI van 4,1 tot 11,7) op plasma, maar is beter op sputum (97,2% met 95% BI van 90,3 tot 99,7), speeksel (62,3% met 95% BI van 54,5 tot 69,6) en naso-pharyngeale aspiraats/wisser of keelwisser (73,7% met 95% BI van 68,1 tot 78) (N=7 studies met I²>50%); 2 studies met een controlegroep met covid-19-negatieve patiënten tonen voor de RT-PCR-test een specificiteit van 100% (95% BI van 69,2 tot 100) op stoelgang, urine, bloed, neuswissers, 98,6% (95% BI van 92,5 tot 100) op keelwissers en 90,0% (95% BI van 73,5 tot 97,9) op sputumstalen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de RT-PCR-test de gouden standaard blijft voor de diagnose van covid-19 in sputumstalen. Ze raden echter wel aan om verschillende diagnostische testen te combineren om een optimale sensitiviteit en specificiteit te bereiken.

Financiering van de studie

Wetenschappelijke fonds van de Braziliaanse overheid.

Belangenconflicten van de auteurs

Niet aangegeven.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Voor deze systematische review en meta-analyse over diverse diagnostische testen voor covid-19 kon men zich alleen baseren op in 2020 gepubliceerde en hoofdzakelijk uit China afkomstige studies. De zoekstrategie, de selectie van artikels, de data-extractie en de kwaliteitsbeoordeling zijn nauwkeurig uitgevoerd door twee onafhankelijke auteurs volgens de bestaande richtlijnen van de Cochrane Collaboration. De rapportering van de systematische review gebeurde volgens de Preferred

Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies (**PRISMA-DTA**). De kwaliteit van de geïncludeerde studies beoordeelde men globaal als ‘matig’ op basis van het **QUADAS-2**-instrument. Een kwart van de studies gaf geen beschrijving van de manier waarop de patiënten geselecteerd waren en in 46% van de studies includeerde men vooraf gediagnosticeerde covid-19-gevallen. Dat kan het risico van selectiebias verhoogd hebben en heeft ook implicaties voor de extrapolatie van de testresultaten. Bovendien zijn alle studies retrospectief uitgevoerd op historische stalen en werd er vooral gekeken naar de accuraatheid van de testen in een laboratoriumsetting. De auteurs oordelen echter zelf dat er geen probleem is met de extrapolatie van de gegevens naar de klinische setting. Tachtig procent van de studies rapporteerde correct over de gebruikte index- en referentietest, alhoewel slechts 20% het tijdsinterval tussen de uitvoering van beide testen aangaf. Een lang tijdsinterval zou het resultaat van de test beïnvloed kunnen hebben door bijvoorbeeld een degradatie van het RNA tijdens de bewaring. Voor meta-analyses met grote statistische heterogeniteit voerden de auteurs sensitiviteitsanalyses uit, maar deze leverden geen andere resultaten op.

Interpretatie van de resultaten

De RT-PCR-test van een respiratoir staal wordt algemeen aanzien als de gouden standaard voor de diagnose van covid-19 (1). Nochtans is er discussie over de ideale gouden standaard waartegenover de RT-PCR-test zelf geëvalueerd zou kunnen worden. De RT-PCR-test kan geen onderscheid maken in het te verwachten klinisch verloop van zeer mild tot zeer ernstig. Buiten het feit dat men bij een positieve test kan beslissen om een positieve covid-19-patiënt te isoleren, heeft het testresultaat daarom geen impact op de individuele aanpak tenzij in het vermijden van zinloze behandelingen (zoals ten onrechte voorschrijven van antibiotica). De RT-PCR-test meet alleen de aanwezigheid van een klein stukje RNA van het virus. Aan de hand van het aantal keer dat het gevonden RNA vermenigvuldigd moet worden om te kunnen detecteren, krijgt men indirect een indicatie van de virale lading. Dit wordt door de medische laboratoria aangegeven met de Ct-waarde (Cycle threshold value). Hoe lager dit cijfer is, hoe minder het RNA vermenigvuldigd moet worden om door fluorescentie gedetecteerd te kunnen worden en dus, hoe hoger de virale lading is. Deze test maakt echter geen onderscheid tussen levend en dood virusmateriaal en bovendien is de hoeveelheid RNA afhankelijk van de kwaliteit van de staalafname. Dat hypothekeert de mogelijkheid van de test om besmettelijkheid aan te tonen. De echte gouden standaard om de besmettelijkheid in te schatten is de praktisch moeilijk uitvoerbare virale kweek op celculturen (2,4).

Om de performantie van verschillende diagnostische testen te kunnen beoordelen is het belangrijk om telkens de klinische voorselectie en de voorkans te kennen (5). Als de voorkans laag is, dan zal de groep vals-positieven relatief toenemen tegenover de echt-positieven; omgekeerd, als de voorkans hoog is, dan zal vooral de groep vals-negatieven relatief groeien ten opzichte van de echt-negatieven. Dat impliceert dat evenredig met een daling van de voorkans de positief voorspellende waarde zal dalen (6). Vals-positieve testresultaten gaan gepaard met tal van nadelen en kosten, zoals bijvoorbeeld de kosten verbonden met een onterechte quarantaine/isolatie, een item waarover momenteel weinig gesproken wordt (7). Tevens moeten we ook een onderscheid maken tussen laboratoriumvaliditeit en klinische validiteit. Daarnaast werd een asymptomatische groep niet specifiek bekeken en de gevoeligheid van de RT-PCR in deze groep zal mogelijk lager zijn door een lagere virale lading.

Als je weet dat covid-19 een incubatietijd heeft van 5 dagen alvorens er symptomen optreden en de eerste 2 dagen na de start van de symptomen in 30-40% van de gevallen de RT-PCR-test nog negatief zal zijn, kan dit alleen maar het aantal vals-negatieven verhogen en de klinische gevoeligheid van de test verlagen, zeggen de auteurs van de hier besproken studie. Anderzijds zijn er patiënten die na het doormaken van covid-19 nog lang positief scoren op een RT-PCR-test zonder dat ze nog besmettelijk zijn (2). Hierdoor stijgt het aantal vals-positieven en daalt de klinische specificiteit als men voor ogen heeft om de besmettelijkheid te beoordelen. Voor het stellen van de diagnose van (doorgemaakte) covid-19 zal de specificiteit echter onveranderd blijven.

Het beoogde doel van een test is dus een belangrijke parameter om mee in rekening te brengen wanneer men de accuraatheid van de test wenst te beoordelen. Dient de test om bij klinisch vermoeden (specifieke symptomen) de diagnose te bevestigen en zo een gepaste opvolging, isolatie

en behandeling te kunnen opstarten, dan is de RT-PCR de meest accurate test met de beperkingen hierboven aangegeven. Is het doel om asymptomatische personen (al of niet hoog-risico contacten) te testen om hen zo tijdig en voldoende lang in quarantaine te plaatsen, dan stelt het probleem zich dat hierover onvoldoende studies zijn uitgevoerd (6). Zoals hoger reeds aangehaald zal vooral de gevoeligheid in deze setting danig dalen. De vraag mag dus gesteld worden of een quarantaine van asymptomatische hoogrisicocontacten zonder test niet voldoende is om het doel van transmissievermindering te bereiken. In uitbreiding mikt men in de ‘test-en-tracing’-strategie op het achterhalen van een infectiebron om verdere besmettingen te voorkomen. Dat kan nuttig zijn om wetenschappelijke redenen, maar zal in de praktijk niet werken om transmissie te voorkomen wanneer de snelheid waarmee men de verschillende personen test en de tijd die men nodig heeft om een testresultaat te bekomen en hoogrisicocontacten te contacteren langer is dan 3 dagen na de initiële besmetting (8). Een ander doel van testen is van epidemiologische aard, namelijk het in kaart brengen en opvolgen van een epidemie in een grotere populatie. Door serologische testen met opsporing van IgM en IgG te gebruiken in steekproeven (peilpraktijken en ziekenhuizen) kan men iets te weten komen over de verworven immuniteit in de bevolking. Op individueel niveau heeft deze test echter minder klinisch nut, tenzij om een doorgemaakte infectie te bewijzen, hoewel de antistoffen maar tijdelijk meetbaar blijven (1-3). Een nieuwe doelstelling van testen is het tijdig opsporen van nieuwe varianten/mutaties. Ook hier kan men gebruik maken van steekproeven in specifieke groepen (reizigers die terugkeren uit een zone waar de nieuwe variant hoogprevalent is). De gevoeligheid van de RT-PCR-testen voor nieuwe mutanten moet echter strikt opgevolgd worden, want als er in de specifieke RNA-sequenties, die in de test gebruikt worden, een belangrijke verandering optreedt, dan herkent de RT-PCR-test het virus niet meer volledig en zal hij een vals-negatief resultaat geven (2). Geen enkele studie beoordeelde het effect van fouten in de afnametechniek (te weinig staalafname, contaminatie, problemen met transport en bewaring) op de performantie van de testen (6). Deze systematische review publiceerde geen resultaten van antigen testen en specifieke sneltesten. In het algemeen zijn deze minder gevoelig, maar geven zij een snel resultaat en zijn ze iets minder duur. Hun specifieke plaats en nut moet nog worden bepaald.

Andere studies

Een gelijkaardige systematische review en meta-analyse werd onlangs gepubliceerd en includeerde studies tot 4 mei 2020 (6). Hierbij werden heel wat meer studies geselecteerd: N=38 voor moleculaire coronavirus-testen en N=25 voor antilichaamtesten. De meeste studies werden uitgevoerd in hospitalen bij patiënten met ernstige covid-19. De auteurs kwamen tot een sensitiviteit van 87,8% (95% BI van 81,5 tot 92,2) voor de RT-PCR-test. Omdat de meeste studies geen controlegroep gebruikten, kon er geen specificiteit bepaald worden. In de studies met een controlegroep waren de auteurs bovendien onzeker over de waarde van de referentietest. Voor de immunologische testen gaven zij alleen een range aan van sensitiviteit (van 18,4% tot 96,1%) en specificiteit (van 88,9% tot 100%) wegens de heterogeniteit in testmethodes. De auteurs merkten nog op dat er veel bias en onduidelijke rapportering bestond over de patiëntselectie, er een gebrek was aan een goede uniforme gouden standaard en er geen studies waren om het effect op patiëntmanagement aan te tonen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De RT-PCR-test is de gouden standaard voor de klinische diagnose van covid-19 bij symptomatische personen. Sciensano geeft de volgende prioriteitenlijst van personen waarvoor een RT-PCR-test aangewezen is (3):

1. ieder persoon die voldoet aan de definitie van een mogelijk geval van covid-19
2. onderzoek van clusters in collectiviteiten en ziekenhuizen
3. asymptomatische hoogrisicocontacten van een geval van covid-19
4. patiënten waarvoor een ziekenhuisopname vereist is, inclusief een eerste opname in het dagziekenhuis
5. elke nieuwe bewoner van een residentiële collectiviteit, in het bijzonder van ouderenzorginstellingen
6. reizigers die terugkeren uit een hoog endemisch gebied (rode zone).

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse bevestigt de plaats van RT-PCR-test als meest accurate test in het bevestigen of uitsluiten van covid-19, hoewel de diagnostische waarde bij ambulante patiënten met weinig symptomen en bij asymptomatische patiënten onvoldoende werd onderzocht. Evenmin werd de waarde van de RT-PCR-test onderzocht voor andere doeleinden dan diagnosestelling. Een CT thorax en immunologische testen op serum hebben geen plaats in het stellen van de diagnose van covid-19.

Referenties

1. Sciensano. Fact sheet covid-19 disease (SARS-CoV-2 virus). 9 February 2021. Version 8. Url: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf
2. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance. 11 September 2020. Te raadplegen op: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
3. Sciensano. Gevalsdefinitie, indicaties voor testen en verplichte melding van covid-19. Versie 31 december 2020. Url: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Case%20definition_Testing_NL.pdf
4. Sohn Y, Jeong SJ, Chung WS, et al. Assessing viral shedding and infectivity of asymptomatic or mildly symptomatic patients with COVID-19 in a later phase. *J Clin Med* 2020;9:2924. DOI: 10.3390/jcm9092924
5. Chevalier P. Is de precisie van een diagnostische test afhankelijk van de prevalentie? *Minerva* 2011;10(4):51.
6. Jarrom D, Elston L, Washington J, et al. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ Evid Based Med* 2020;bmjebm-2020-111511. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111511
7. Brooks ZC, Das S. COVID-19 Testing. *Am J Clin Pathol* 2020;154:575-84. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa141
8. Willem L, Abrams S, Libin PJ, et al. The impact of contact tracing and household bubbles on deconfinement strategies for COVID-19: an individual-based modelling study. *medRxiv* 2020. Version 18/11/2020. DOI: 10.1101/2020.07.01.20144444

Zijn antidepressiva zinvol bij patiënten met dementie en depressie?

Referentie

Dudas R, Malouf R, McCleery J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD003944.pub2

Duiding

Kirsten Catthoor, psychiater-psychotherapeut ZNA PZ Stuivenberg

Klinische vraag

Wat is bij personen met dementie en depressie het effect en de veiligheid van antidepressiva in vergelijking met placebo op vlak van depressieve symptomen en remissie?

Achtergrond

Zowel dementie als depressie zijn frequent voorkomende psychiatrische syndromen en komen daarom vaak samen in ‘dubbeldiagnose’ voor (1). Wanneer demente patiënten een depressie doormaken, heeft dit een nadelige impact op de levenskwaliteit, de functionele en psychische beperkingen, alsook op de mortaliteit (2). Het is vaak moeilijk om een onderscheid te maken tussen stemmingsklachten die het gevolg zijn van een depressieve ziekte of inherent zijn aan het dementieel beeld. Bij bejaarde personen met een ernstige depressie kan er zelfs sprake zijn van ‘pseudodementie’ (3). Patiënten met een voorgeschiedenis van meerdere ernstige depressieve episodes op latere leeftijd zouden ook meer risico hebben om een vorm van dementie te ontwikkelen (4). Ontkenning en cognitieve beperkingen bemoeilijken de diagnose van depressie bij patiënten met dementie. Bovendien ziet men bij toenemende dementie een verschuiving van de symptomatologie naar meer non-verbale signalen, zoals aanklampend en veeleisend gedrag (5). Daarnaast komen concentratiemoeilijkheden en anhedonie als symptomen zowel bij depressie als bij dementie voor. Het is wegens al deze redenen dan ook vaak moeilijk om de diagnose van depressie te stellen bij demente patiënten. Veel gebruikte depressieschalen neigen tot overschatting en gestructureerde interviews tot onderschatting van de prevalentie van depressie bij personen met dementie. Los van dit alles worden antidepressiva frequent gebruikt bij demente patiënten met depressieve symptomen. Een eerder uitgevoerde systematische review van 2011 kon de effectiviteit van antidepressiva in deze patiëntenpopulatie echter niet aantonen (6,7).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- ALOIS, databank van de Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, opgebouwd uit een maandelijkse search in MEDLINE, Embase, Cinahl, PsycInfo, Lilacs, UMIN (Japans clinical-trialregister), ICTRP/WHO-portaal (met onder meer ClinicalTrials.gov, ISRCTN, en het Chinese, Iraanse, Duitse en Nederlandse studieregister); een 3-maandelijkse search in Cochrane Library’s Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) en een 6-maandelijkse search in ‘grijze’ literatuurbronnen zoals ISI Web of Knowledge, Conference Proceedings; geraadpleegd op 16 augustus 2017
- aangevuld met: advies van experts in ouderenpsychiatrie, databanken van grote farmaceutische bedrijven voor extra informatie over studies naar hun producten, referentielijsten van gevonden studies en reviews.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met een duur van minstens 4 weken; studies met elk antidepressivum opgenomen in de 73^{ste} editie van het British National Formulary (2017)
- exclusiecriteria: studies zonder randomisering of concealment of allocation; studies met adjuvante middelen zoals lithium, met combinatietherapie, met antipsychotica
- uiteindelijke inclusie van 10 RCT's; meestal van korte studieduur (gemiddeld 12 weken), één studie van 24 weken en één studie van 39 weken; tricyclische antidepressiva (TCA's) werden onderzocht door 3 oudere studies, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) door 4 studies, een monoamineoxidase (MAO)-inhibitor, een serotonine- en noradrenaline-heropnameremmer (SNRI) door telkens 1 studie; in 1 studie vergeleek men enerzijds een SSRI en anderzijds mirtazapine met placebo; 7 studies gebruikten de therapeutische doses van antidepressiva terwijl men in 3 studies een lagere dosis van antidepressiva hanteerde.

Bestudeerde populatie

- 1 592 deelnemers (24 tot 726 deelnemers per studie) met dementie volgens de DSM-IV (8), NINCDS-ADRDA- (9) en ICD-10- (10) criteria en als comorbiditeit depressie volgens internationaal aanvaarde diagnostische criteria (DSM IV-criteria in 7 studies); patiënten met dementie en emotionele stoornissen of gedragsproblemen zonder depressie werden uitgesloten; de gemiddelde leeftijd bedroeg 70,8 tot 80 jaar; de gemiddelde MMSE-score varieerde van 16,9 tot 23,2.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: effect op depressie (enerzijds gemeten op basis van depressieschalen en anderzijds op basis van klinische respons of remissie volgens duidelijke criteria)
- secundaire uitkomstmaten: effect op cognitief functioneren (gemeten met gevalideerde psychometrische testen), op dagelijks functioneren (gemeten met gevalideerde meetinstrumenten), op kwaliteit van leven (gemeten met gevalideerde meetinstrumenten); alsook tolerantie voor antidepressiva (gemeten op basis van studie-uitval) en veiligheid (gemeten op basis van incidentie van ongewenste effecten)
- pooling van resultaten uit gelijkaardige studies met een fixed effects model of - indien statistische heterogeniteit aangetoond - met een random effects model
- subgroepanalyse naargelang de gebruikte klasse van antidepressiva
- sensitiviteitsanalyse van studies die de **Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD)** gebruikten en van studies die intention-to-treat-resultaten rapporteerden.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant effect van antidepressiva ten opzichte van placebo op een gestandaardiseerde depressieschaal, noch na 6 tot 13 weken (SMD (standardized mean difference) -0,10 met 95% BI van -0,26 tot 0,06; N=8; n=614; I²=7%; GRADE hoog), noch na 3 tot 9 maanden (MD (mean difference) 0,59 met 95% BI van -1,12 tot 2,3; N=2; n=357; I²=0%; GRADE matig); geen wijziging van de resultaten in sensitiviteitsanalyses met alleen CSDD als depressieschaal of alleen intention-to-treat-gegevens; zelfde resultaten in een subgroepanalyse van 5 studies met uitsluitend SSRI's (GRADE hoog)
 - geen statistisch significant effect van antidepressiva ten opzichte van placebo op het aantal responders na 6 tot 12 weken (OR 1,71 met 95% BI van 0,80 tot 3,67; N=3; n=116; GRADE laag); statistisch significant meer remissie met antidepressiva versus placebo na 6 tot 12 weken (OR 2,57 met 95% BI van 1,44 tot 4,59; N=4; n=240; GRADE matig)

- van de secundaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil tussen antidepressiva en placebo op de gemiddelde MMSE-score na 6 tot 12 weken (N=5; n=194; GRADE matig), noch in dagelijkse activiteiten na 6 tot 13 weken (N=4; n=173; GRADE hoog)
 - geen enkele studie toonde een positief effect van antidepressiva versus placebo op kwaliteit van leven
 - in de antidepressiva-versus de placebogroep was er statistisch significant meer studie-uitval na 6 tot 13 weken (OR 1,51 met 95% BI van 1,07 tot 2,14; N=9; n=836; I²=0%; GRADE matig), alsook meer patiënten met minstens 1 ongewenst effect (OR 1,55 met 95% BI van 1,21 tot 1,98; N=5; n=1 073; I²=26%; GRADE matig); droge mond en duizeligheid kwamen meer voor bij patiënten die antidepressiva gebruikten (respectievelijk OR 1,80 met 95% BI van 1,23 tot 2,63 en OR 2,00 met 95% BI van 1,34 tot 2,98; N=5; n=1 044; I²=29%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de kwaliteit van het beschikbare bewijs varieert en onvoldoende de effectiviteit van antidepressiva voor de behandeling van depressie bij dementie onderbouwt, vooral na meer dan 12 weken. Op de depressieschalen, de enige uitkomstmaat waarvoor de kwaliteit van het bewijs hoog was, zag men voor antidepressiva geen of weinig effect. Het bewijs voor remissie was in het voordeel van antidepressiva maar was van matige kwaliteit, waardoor verder onderzoek een verschillend resultaat zou kunnen opleveren. Er was onvoldoende bewijs om conclusies te trekken over afzonderlijke antidepressiva of voor subtypes van dementie of depressie. Er is bewijs dat een behandeling met antidepressiva ongewenste effecten kan veroorzaken.

Financiering van de studie

De review vermeldt bij de ondersteuningsbronnen geen financiële informatie.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs hebben geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Voor de literatuurzoektocht baseerden de auteurs zich op de bestaande databank van de Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group die op regelmatige tijdstippen gevoed wordt vanuit onder meer MEDLINE, Embase, Cinahl en PsycInfo. Op basis van titel en abstract stelde de eerste auteur een shortlist van geschikte artikels op. Vervolgens beslisten 2 andere auteurs onafhankelijk van elkaar welke studies op basis van vooraf bepaalde in- en exclusiecriteria geselecteerd zouden worden.

Het risico van bias werd onderzocht met het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (11). Slechts twee studies gaven een duidelijke beschrijving van de methode van randomisatie en concealment of allocation. Voor de andere studies was deze informatie niet beschikbaar en besloot men dat er een onduidelijk risico van selectiebias aanwezig was. Ook risico van performantie- en detectiebias was voor 8 studies onduidelijk door onvoldoende informatie over de blinding. Attrition bias was hoog voor 3 studies wegens een groot verschil in studie-uitval tussen de interventie- en de controlegroep en voor 1 studie wegens een studie-uitval van meer dan 40% na 24 weken behandeling. Rapporteringsbias was hoog voor 3 studies.

Data-extractie gebeurde alleen door de eerste auteur. Data van verschillende studies werden gepoold wanneer ze voldoende homogeen waren en het klinisch relevant leek. In een poging om een homogene studiepopulatie te bekomen hanteerden de onderzoekers gevalideerde diagnostische criteria voor dementie en depressie als inclusiecriteria. Men hield echter geen rekening met het type en de ernst van dementie. Als gevolg hiervan bestond er tussen de studies een brede range van

MMSE-scores. De onderzoekers voerden meerdere subgroup- en sensitiviteitsanalyses uit in een poging om het effect van verschillende antidepressiva en de invloed van de gebruikte depressieschaal op het resultaat te evalueren.

Interpretatie van de resultaten

Men stelde vast dat er op korte termijn (6 tot 13 weken) geen verbetering was op vlak van depressieve symptomen na behandeling met antidepressiva versus placebo. Slechts drie studies gebruikten de Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD), een specifieke schaal om depressie bij demente personen op te volgen. Een sensitiviteitsanalyse met alleen studies die deze schaal gebruikten, leverde echter geen andere resultaten op. Ook in subgroupanalyses kon men geen verschillen aantonen naargelang de gebruikte klasse van antidepressiva. Een meta-analyse van twee studies met een langere behandelingsduur (24 tot 39 weken) toonde evenmin een meerwaarde van antidepressiva. In beide studies was er evenwel een grote studie-uitval wat de sterkte van het bewijs verzwakt. Er kunnen geen definitieve conclusies getrokken worden over het effect van antidepressiva op respons en remissie. Dat komt enerzijds door belangrijke verschillen in de gebruikte definitie voor deze uitkomstmaten en anderzijds – specifiek voor de responsratio - door een tekort aan power. Noch op korte termijn, noch op lange termijn kon men een effect van antidepressiva op de MMSE-schaal aantonen. Ook hier is het resultaat echter onzeker door een tekort aan power. Wel is er sterk bewijs dat er geen effect is van antidepressiva op dagelijkse activiteiten. Geen enkele studie rapporteerde een verschil in levenskwaliteit. Antidepressiva werden minder goed verdragen dan placebo en een subgroupanalyse kon hier geen verschil aantonen tussen SSRI's, venlafaxine, mirtazapine en oudere antidepressiva. Meer patiënten die een antidepressivum gebruikten, ervoeren minstens één ongewenst effect. Zowel met oudere antidepressiva (TCA's en MAO-inhibitoren) als met SSRI's zag men een toename van droge mond en duizeligheid. Verschillende studies toonden ook een toename in ernstige ongewenste effecten met antidepressiva (waaronder ook SSRI's) maar deze resultaten konden niet gepoold worden door heterogeniteit in de rapportering.

In tegenstelling tot antidepressiva toonde een in Minerva besproken meta-analyse van de Cochrane Collaboration aan dat psychologische behandelingen effectief zijn voor de behandeling van comorbide depressie bij patiënten met dementie (12,13). Ook hier merkten we evenwel op dat de resultaten met de nodige omzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden door de belangrijke klinische heterogeniteit en de methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Voor de aanpak van probleemgedrag bij dementie wordt een stappenplan aanbevolen, waarbij ook gepeild wordt naar psychiatrisch onderliggend lijden (14,15). In het behandelplan staat een niet-medicamenteuze aanpak op de voorgrond (14,15). Wanneer het lijden of het gevaar voor de demente persoon hierdoor onvoldoende afneemt, kan een medicamenteuze aanpak overwogen worden (14,15). Wegens onvoldoende onderbouwing worden antidepressiva niet aanbevolen (14).

Besluit van Minerva

Op basis van deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse van 10 RCT's met een onduidelijk risico op verschillende vormen van bias, kunnen we besluiten dat het gebruik van antidepressiva in vergelijking met placebo bij patiënten met dementie en depressie op basis van gevalideerde diagnostische criteria, de depressieve symptomen, noch op korte, noch op lange termijn doet afnemen. Door de afwezigheid van duidelijke criteria kunnen we niets besluiten over het effect op respons en remissie. Er is voldoende bewijs dat antidepressiva meer (ernstige) ongewenste effecten kunnen veroorzaken in deze patiëntengroep. Tussen de verschillende antidepressiva onderling waren er geen significante aanwijzingen voor een verschil in werkzaamheid, tolerantie en veiligheid.

Referenties

1. Leyhe T, Reynolds CF 3rd, Melcher T, et al. A common challenge in older adults: classification, overlap, and therapy of depression and dementia. *Alzheimers Dement* 2017;13:59-71. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.08.007
2. Vaughan L, Corbin AL, Goveas JS. Depression and frailty in later life: a systematic review. *Clin Interv Aging* 2015;10:1947-58. DOI: 10.2147/CIA.S69632
3. Raskind MA. The clinical interface of depression and dementia. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 10:9-12.
4. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202:329-35. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.118307
5. Vida S, Des Rosiers P, Carrier L, Gauthier S. Prevalence of depression in Alzheimer's disease and validity of Research Diagnostic Criteria. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7:238-44. DOI: 10.1177/089198879400700409
6. Chevalier P. Zijn antidepressiva zinvol bij patiënten met dementie en depressie? *Minerva bondig* 28/10/2011.
7. Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:577-85. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03355.x
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Edition. APA, 1987.
9. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44. DOI: 10.1212/wnl.34.7.939
10. World Health Organization. *International Classification of Disease (ICD-10)*. WHO, 1992. Available at: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
11. Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration, 2011 [updated March 2011]. Available at: www.cochrane-handbook.org.
12. Van Daele T. Psychologische behandelingen voor depressie en angst bij dementie zijn mogelijk effectief. *Minerva bondig* 15/10/2014.
13. Orgeta V, Qazi A, Spector AE, Orrell M. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD009125.pub2
14. Formularium Ouderenzorg. *Dementie (literatuur geraadpleegd tot 31/01/2017)*, via Ebpracticenet of BCFI.
15. Dieleman-Bij de Vaate AJ, Eizenga WH, Lunter-Driever PG, et al. *NHG-standaard Dementie*. M21. Versie 5.0. April 2020:59-71.



Persoonsgerichte zorg bij patiënten met multimorbiditeit

Referentie

Tinetti ME, Naik AD, Dindo L, et al. Association of patient priorities-aligned decision-making with patient outcomes and ambulatory health care burdens among older adults with multiple chronic conditions: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2019;179:1688-97.
DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.4235

Duiding

Dagje Boeykens^{ab}; Dominique Van de Velde^b; Patricia De Vriendt^{acd}; An De Sutter^a; Peter Pype^{ae}; Pauline Boeckxstaens^a

^a Vakgroep Revalidatiewetenschappen, UGent;

^b Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent;

^c Vakgroep Gerontologie, Frailty in Ageing (FRIA)

research onderzoeksgroep, VUB; ^d ergotherapie, Artevelde Hogeschool; ^e End-of-life Care Research Group, VUB en UGent

Eerder bespraken we in Minerva een systematische review over gepersonaliseerde zorgplanning voor volwassenen met een chronische aandoening (1,2). De onderzoekers konden een beperkte verbetering van enkele fysieke en psychische uitkomstmaten aantonen maar het effect op subjectieve gezondheidsstatus, zelfzorgmanagementcapaciteiten en andere geïndividualiseerde uitkomstmaten was onduidelijk. Slechts één studie was gericht op patiënten met meerdere chronische aandoeningen (multimorbiditeit). Bovendien focussten de auteurs op gestandaardiseerde en ziektegerichte uitkomstmaten (zoals glykemie, systolische bloeddruk en Body Mass Index (BMI)) in plaats van op gepersonaliseerde en patiëntgerichte uitkomstmaten. Ook ging men niet in op hoe de interventies van 'gepersonaliseerde zorgplanning' concreet waren opgebouwd en schonk men geen aandacht aan hoe de componenten van de veelal complexe interventies specifiek bijdroegen tot hun werkzaamheid.

In een niet-gerandomiseerde interventionele studie vergeleek men *patient priorities care (PPC)* met reguliere zorg in twee vergelijkbare eerstelijnspraktijken (3). De interventiepraktijk werd arbitrair gekozen en vervolgens gematcht met een controlepraktijk op basis van geografische, demografische en socio-economische gelijkenissen. Op basis van het elektronisch patiëntendossier identificeerde men in beide praktijken patiënten met drie of meer chronische aandoeningen, die bovendien ofwel 10 geneesmiddelen gebruikten, ofwel per jaar minstens 2 specialisten bezochten. Patiënten in de interventiepraktijk die in aanmerking kwamen voor deelname aan de studie, werden door de eerstelijnszorgverleners (7 artsen, 1 praktijkassistent en 2 verpleegkundigen) de week vóór een gepland bezoek uitgenodigd voor een lijfelijk of telefonisch contact met een facilitator voor PPC (een gespecialiseerd verpleegkundige of een zorgmanager). De facilitatoren waren vooraf via informatieoverdracht, rollenspelen, observaties en feedback getraind door een multidisciplinair team van 4 geriaters, 1 internist, 1 gedragsexpert en 2 projectmanagers. Samen met de patiënt gingen ze op zoek naar persoonlijke gezondheidsprioriteiten. Er werd hen gevraagd om hun bevindingen op een gestructureerde manier te registreren:

1. basisgegevens over functionering en ondersteuning;
2. sleutelwaarden van de patiënt;
3. drie gezondheidsdoelstellingen (bijvoorbeeld: "Ik wil graag blijven koken, maar mijn rugpijn bemoeilijkt dit"; "Ik wil in staat zijn om mezelf aan te kleden.");
4. drie helpende en haalbare gezondheidsactiviteiten (bijvoorbeeld: "Ik doe elke dag mijn oefeningen aan bed om minder rugpijn te hebben.");
5. drie belemmerende en moeilijk haalbare gezondheidsactiviteiten (bijvoorbeeld: "Ik heb te veel operaties gehad waardoor ik verschillende schroeven in mijn rug heb.");
6. focus (bijvoorbeeld: symptomen, gezondheidsconditie, medicatie, zelfmanagementtaken) waarop de patiënt zich richt om zijn/ haar persoonlijke doelstellingen te behalen (bijvoorbeeld: "Ik wil minder rugpijn hebben zodat ik thuis kan blijven wonen en meer samen met mijn echtgenoot kan doen.").

Deze gegevens uit het contact tussen patiënt en facilitator werden vervolgens doorgegeven aan de eerstelijnszorgverlener. Van hen werd vervolgens verwacht om deze gezondheidsprioriteiten te integreren in de communicatie en de besluitvorming met patiënten en andere zorgverleners.

Na 9 maanden follow-up zag men tussen de interventiegroep en de controlegroep geen statistisch significant verschil betreffende de aandacht die patiënten voor hun persoonlijke doelstellingen ervoeren. Wel zag men dat patiënten in de interventiegroep een statistisch significante vermindering rapporteerden in behandellast, dat er vaker medicatie stopgezet werd, dat er minder diagnostische testen werden aangevraagd en dat ze minder zelfmanagementtaken (bijvoorbeeld dieet volgen, gewicht controleren) kregen voorgeschreven dan patiënten in de controlegroep. Deze onderzoeksresultaten zijn in lijn met eerder onderzoek waarin werd vastgesteld dat patiëntgerichte zorg geassocieerd was met een lager gebruik van gezondheidszorg (4). In een andere studie stelde men vast dat voor patiënten wiens consultatie bij start van de studie hoog scoorde op patiëntgerichtheid men in het jaar na het geobserveerde consult significant minder consultaties met specialisten, minder hospitalisaties en minder aanvragen voor laboratorium- en andere diagnostische testen zag (5).

De hier besproken studie komt tegemoet aan een aantal van de beperkingen van de hoger geciteerde systematische review (2). Ten eerste kiest men hier expliciet voor patiënten met multimorbiditeit. Ten tweede is de inhoud van de interventie gedetailleerd en stapsgewijs besproken. En tot slot kiest men in de evaluatie van de interventie voor bredere patiëntgerichte uitkomstmaten met een expliciete focus op enerzijds de persoonlijke doelstellingen van de patiënt en anderzijds de behandellast. Toch moeten we wijzen op enkele methodologische tekortkomingen die nopen tot een voorzichtige interpretatie van de resultaten. De studie was niet gerandomiseerd, wat ertoe leidde dat patiënten in de interventiegroep wat ouder en zieker waren dan patiënten in de controlegroep. Hoewel er voor een verschil in basiskarakteristieken gecorrigeerd werd, is het mogelijk dat onbekende confounders de resultaten beïnvloed hebben. De resultaten van dit onderzoek zijn dus louter hypothesevormend. Een gerandomiseerd onderzoek met een grotere meer diverse populatie is nodig om de resultaten te bevestigen. Ook is verder onderzoek nodig om uit te klaren welke componenten van de interventie essentieel zijn om het effect op behandellast en zorggebruik te bekomen en wat de plaats daarin is van het gesprek door een facilitator om stapsgewijs de persoonlijke doelstellingen van de patiënt te identificeren en deze te communiceren met de behandelend zorgverstreker.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Er bestaan momenteel geen Belgische richtlijnen over patiëntgerichte zorg.

Besluit

Deze niet-gerandomiseerde interventionele studie toont aan dat het identificeren, communiceren en aanbieden van zorg in overeenstemming met de persoonlijke doelstellingen van de patiënt de behandellast voor de patiënt kan verminderen en ongewenste zorg kan vermijden in vergelijking met reguliere zorg bij patiënten met multimorbiditeit. Gerandomiseerd onderzoek is noodzakelijk om de resultaten van deze studie te bevestigen.

Referenties

1. Boeckxstaens P. Gepersonaliseerde zorgplanning voor volwassenen met chronische gezondheidsproblemen. *Minerva* 2015;14(10):124-5.
2. Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, et al. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD010523.pub2
3. Tinetti ME, Naik AD, Dindo L, et al. Association of patient priorities-aligned decision-making with patient outcomes and ambulatory health care burden among older adults with multiple chronic conditions: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2019;179:1688-97. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.4235

4. Bertakis KD, Azari R. Patient-centered care is associated with decreased health care utilization. *J Am Board Fam Med* 2011;24:229-39. DOI: 10.3122/jabfm.2011.03.100170
5. Callahan EJ, Bertakis KD. Development and validation of the Davis Observation Code. *Fam Med* 1991;23:19-24.