



Inhoud juli 2025 volume 24 nummer 6

Duiding

- Voorspellend model voor een optimale glucoseverlagende therapie bij type 2-diabetes?
Barbara Michiels 121
- D-mannose om recidieven van urineweginfecties te voorkomen?
Gert Laekeman 126
- De impact van multicomponente bewegingsinterventies en voedingssupplementen op fysieke kwetsbaarheid van thuiswonende oudere personen.
Leen De Coninck 130
- Nut van niet-medicamenteuze interventies voor patiënten met hartfalen en gedaalde ejectiefractie?
Karen Uvin 134
- Minder gezondheidszorggebruik voor depressie na inzet van verpleegkundigen geestelijke gezondheidszorg in de eerste lijn?
Sam Cordyn 140

Voorspellend model voor een optimale glucoseverlagende therapie bij type 2-diabetes?

Referentie

Dennis JM, Young KG, Jones AG, et al. A five-drug class model using routinely available clinical features to optimise prescribing in type 2 diabetes: a prediction model development and validation study. *Lancet*. 2025;405:701-14.
DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02669-7

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van een voorspellend model op basis van routinematig verzamelde klinische kenmerken voor een optimale keuze van glucoseverlagende medicatie uit vijf geneesmiddelklassen (gliptinen (DPP-4-inhibitoren), GLP-1-analogen (incritinemimetica), gliflozinen (SGLT2-inhibitoren), sulfonyleureumderivaten, glitazonen (thiazolidinediones)) versus standaardzorg op glycemiecontrole en op een daling van het risico van cardiovasculaire, renale en microvasculaire complicaties bij personen met type 2-diabetes die reeds behandeld worden met minstens één antidiabeticum zoals metformine?

Achtergrond

Type 2-diabetes vereist vaak intensivering van de glucoseverlagende therapie na een initiële behandeling met metformine. De huidige richtlijnen bieden echter weinig houvast bij de keuze van de meest effectieve geneesmiddelklasse op individueel niveau van de patiënt (1,2). In Minerva bespraken we twee systematische reviews die meerdere geneesmiddelklassen vergeleken (3-6). Daaruit bleek dat bepaalde patiëntkenmerken, zoals cardiale en renale risicofactoren en BMI de keuze voor een bepaalde geneesmiddelklasse kunnen ondersteunen, echter zonder een concreet handvat voor deze keuze te geven. Het is dus klinisch relevant om een model te ontwikkelen dat het nut van vijf geneesmiddelklassen op basis van routinematig verzamelde klinische gegevens vergelijkt om een betere glycemiecontrole te bereiken en het aantal complicaties van type 2-diabetes te beperken (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- voor de ontwikkeling en de validatie van het model gebruikte men patiëntgegevens van de CPRD (Clinical Practice Research Datalink) Aurum database die op een longitudinale en geanonimiseerde manier gegevens verzamelt van elektronische patiëntendossiers uit huisartsenpraktijken in het Verenigd Koninkrijk (met een dekkingsgraad van 19,3% van de totale bevolking) en gelinkt is via CPRD aan hospitaaldossiers, armoedegegevens en overlijdenscertificaten; voor de validatie van het model gebruikte men ook de patiëntgegevens van drie klinische studies: een cross-overstudie met sitagliptine (DPP-4-inhibitor), canagliflozine (SGLT2-inhibitor) en pioglitazon (8), een RCT met linagliptine (DPP-4-inhibitor) versus glimepiride (sulfonyleureum) (9) en een RCT met empagliflozine (SGLT2-inhibitor) versus glimepiride (10)
- inclusiecriteria: in CPRD identificeerde men patiënten tussen 18 en 79 jaar oud met type 2-diabetes bij wie tussen 1 januari 2004 en 13 oktober 2018 en tussen 14 oktober 2018 en 14 oktober 2020 gestart werd met DPP-4-inhibitoren, GLP-1-analogen (behalve semaglutide), SGLT2-inhibitoren, sulfonyleureumderivaten of glitazonen en die vóór de initiatie van deze medicatie een HbA1c tussen 53 en 110 mmol/mol (tussen 7% en 12,2%) hadden; patiënten bij

wie deze medicatie als eerstelijnsbehandeling werd opgestart of die tegelijk behandeld werden met insuline of in een eindstadium nierfalen verkeerden, werden geëxcludeerd

- voor de ontwikkeling van het model hield men uiteindelijk rekening met 100 107 medicijninitiaties in CPRD waarbij - afhankelijk van de opgestarte behandeling - de gemiddelde leeftijd van de patiënten varieerde van 59,8 tot 61,2 jaar, de geslachtsverdeling van 55,5 tot 63,2% mannen, de gemiddelde diabetesduur van 5,8 tot 9,0 jaar, de gemiddelde BMI van 31,2 tot 37,8 kg/m² en HbA1c van 72,2 tot 77,9 mmol/mol (8,8 tot 9,3%); voor de validatie gebruikte men de gegevens van 112 059 extra medicijninitiaties in CPRD en van 528 patiënten uit de TriMaster-studie (8), 1549 uit de NCT00622284-studie (9) en 1450 uit de NCT01167881-studie (10).

Onderzoeksopzet

Observationele studie

- voor de ontwikkeling van het model bepaalde men op basis van eerder vastgestelde behandel-effecten, veronderstelde verbanden met werkingsmechanismen van geneesmiddelen en beschikbaarheid van dossiergegevens voorspellende klinische kenmerken (leeftijd, diabetesduur, geslacht, baseline HbA1c, BMI, eGFR, HDL-cholesterol, totale cholesterol, alanine-aminotransferase (ALT)) die de relatieve glucoseverlagende effectiviteit van de verschillende geneesmiddelklassen voorspellen, alsook prognostische factoren (aantal huidig en eerder voorgeschreven glucoseverlagende geneesmiddelklassen, etniciteit, armoedegraad en huidig of eerder tabaksgebruik) die de glucoseverlagende effectiviteit voorspellen onafhankelijk van de gebruikte geneesmiddelklasse; vervolgens voegde men de gegevens van 100 107 medicijninitiaties in CPRD toe aan een flexibel lineair regressiemodel met **gepenaliseerde ridge regressie**; het uiteindelijke model moest voor een individuele patiënt de HbA1c na 12 maanden voorspellen na initiatie van een van de vijf opgenomen geneesmiddelklassen; de geneesmiddelklasse met de laagste HbA1c na 12 maanden beschouwde men dan als optimale therapie voor een individuele patiënt
- voor de interne validatie van het model vergeleek men het HbA1c na 12 maanden tussen personen in het ontwikkelingscohort die een geneesmiddel kregen dat volgens het model als optimale therapie voorspeld was (model-concordant) met het HbA1c na 12 maanden van 1:1-gematchte personen (voor baseline HbA1c, geslacht, voorspellende klinische kenmerken en prognostische factoren) die een geneesmiddel kregen dat niet door het model als optimale therapie voorspeld was (model-discordant); er gebeurde ook een externe validatie in twee validatiecohorten van CPRD (medicijninitiatie tussen 1 januari 2004 en 13 oktober 2018 in andere regio's dan deze van het cohort voor ontwikkeling en medicijninitiatie tussen 14 oktober 2018 en 14 oktober 2020 in alle regio's van CPRD), alsook in de patiëntpopulaties van de 3 geïnccludeerde RCT's
- vervolgens werd in het volledige CPRD-cohort nagegaan welk percentage van de medicijninitiaties overeenkwamen met de voorspelde optimale therapie en welke daling in HbA1c men op populatieniveau had kunnen bereiken wanneer alle medicijninitiaties de voorspelde optimale therapie volgden.

Uitkomstmeting:

- primaire uitkomstmaat: HbA1c 12 maanden na medicijninitiatie en zonder andere wijzigingen in glucoseverlagende behandeling
- secundaire uitkomstmaten: tijd tot glycemisch falen binnen een periode van 5 jaar na geneesmiddelinitiatie (HbA1c ≥ 69 mmol/mol of $\geq 8,5\%$), globale mortaliteit, MACE-HF (Major Adverse Cardiac Events or Heart Failure: hospitalisatie wegens myocardinfarct, beroerte, hartfalen of sterfte wegens cardiovasculaire sterfte of hartfalen), progressief nierfalen ($>40\%$ eGFR-daling of eindstadium nierziekte), microvasculaire complicaties (klinisch significante albuminurie of retinopathie); uitgedrukt in gecorrigeerde hazard ratio (aHR).

Resultaten

- voor de primaire uitkomstmaat:
 - na 1:1-matching in het CPRD-cohort voor ontwikkeling van het model berekende men een voorspelde daling van HbA1c van 5,3 mmol/mol in de model-concordante groep in vergelijking met de model-discordante groep; deze voorspelling kwam quasi overeen met de geobserveerde daling van 5,1 mmol/mol (95% BI van 4,7 tot 5,5 mmol/l)
 - na 1:1-matching van patiënten uit andere regio's van CPRD (geografische validatie) (n=24 746 medicijninitiaties) zag men in de model-concordante groep een daling van HbA1c van 5,3 mmol/mol (95% BI van 4,9 tot 5,7) (of -2,6% met 95% BI van -2,6 tot -2,7%) ten opzichte van de model-discordante groep; deze voorspelling kwam quasi overeen met de voorspelde daling van HbA1c (-5,5 mmol/mol)
 - na 1:1-matching in het CPRD-cohort na de ontwikkeling van het model (temporele validatie) (n=9 682 medicijninitiaties) zag men in de model-concordante groep een daling van HbA1c van 5,0 mmol/mol (95% BI van 4,3 tot 5,6) (of -2,6% met 95% BI -2,5 tot -2,7) ten opzichte van de model-discordante groep; deze voorspelling kwam quasi overeen met de voorspelde daling van HbA1c (-5,2 mmol/mol)
 - er was een goede overeenkomst tussen de voorspelde en de waargenomen verschillen in daling van HbA1c tussen twee geneesmiddelen in de drie studiepopulaties en in de validatiecohorten van CPRD
 - 32 305 van de 212 166 medicijninitiaties (15,2%) in het CPRD-cohort kwamen overeen met de door het model voorspelde optimale therapie (= de geneesmiddelklasse met de laagste voorspelde waarde van HbA1c na 12 maanden); HbA1c zou voor het volledige cohort samen 4,3 mmol/mol lager kunnen zijn wanneer alleen de voorspelde optimale therapie was opgestart
 - in het CPRD-cohort werden GLP-1-analogen het meest voorspeld als optimale behandeling (33,4%), gevolgd door SGLT2-inhibitoren (28,9%), sulfonyleumderivaten (27,6%), glitazonen (10%) en DPP4-inhibitoren (<0,01%)
- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - 5-jaars risico van glycemisch falen was statistisch significant lager in de model-concordante versus de discordante groep: aHR 0,62 met 95% BI van 0,59 tot 0,64); hetzelfde gold voor MACE-HF (aHR 0,85 met 95% BI van 0,76 tot 0,95)), renale achteruitgang (aHR 0,71 met 95% BI van 0,64 tot 0,79) en microvasculaire complicaties (aHR 0,86 met 95% BI van 0,78 tot 0,96), maar niet voor globale mortaliteit (aHR 0,95 met 95% BI van 0,83 tot 1,09).

Besluit van de auteurs

We hebben een model met vijf geneesmiddelklassen ontwikkeld dat routinematig verzamelde klinische gegevens gebruikt om de optimale glucoseverlagende therapie te identificeren bij personen met type 2-diabetes. Personen met de door het model voorspelde optimale therapie hadden een lagere HbA1c na 12 maanden, hadden minder vaak aanvullende glucoseverlagende therapie nodig en hadden een lager risico van diabetescomplicaties dan personen die op een niet-optimale therapie stonden. Mits een geoptimaliseerde setting kan dit model op basis van routinematig verzamelde parameters eenvoudig geïntroduceerd worden in de klinische zorg wereldwijd in de meeste landen.

Financiering van de studie

UK Medical Research Council.

Belangenconflicten van de auteurs:

De auteurs rapporteerden banden met de farmaceutische industrie, waaronder consultancy, spreekvergoedingen en onderzoeksfinanciering van bedrijven zoals Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi, AstraZeneca en Boehringer Ingelheim.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De studie heeft een robuuste methodologie met enkele sterke punten. Het gebruik van een grote representatieve dataset (CPRD Aurum, 19,3% van de populatie van het Verenigd Koninkrijk) en validatie in drie klinische studies verhoogt de betrouwbaarheid van het ontwikkelde model. De keuze voor een flexibele lineaire regressie met **gepenaliseerde ridge regressie** minimaliseert overfitting. Overfitting treedt gemakkelijk op bij het ontwikkelen van modellen op basis van heel veel data en heeft voor gevolg dat het model wel goed past bij de data, maar niet meer extrapoleerbaar is naar de reële context. Met de 1:1-matching voor baseline HbA1c, geslacht, voorspellende klinische kenmerken en prognostische factoren kon men controleren voor confounding bij de vergelijking van de model-concordante en discordante groep.

Toch zijn er enkele bedenkingen te maken bij de methodologie: 1) Observationale data zoals de CPRD-data zijn gevoelig voor bias door ontbrekende gegevens en door een gebrek aan info over therapietrouw, wat de HbA1c-uitkomsten kan vertekenen; 2) Er kon geen specifieke validatie voor de GLP-1-analogen semaglutide en tirzepatide worden uitgevoerd door gebrek aan voldoende gegevens in CPRD en klinische studies. In de toekomst zou dit model echter opnieuw gevalideerd kunnen worden met nieuwe eerstelijnsgegevens en klinische studies over deze moleculen; 3) Voor de geïncludeerde studies moest men HbA1c na één jaar behandeling herkalibreren omdat het bereikte effect groter was dan in het CPRD-cohort, waarschijnlijk als gevolg van de hogere therapietrouw in de studies. Dit compliceert de directe toepasbaarheid in real-world settings, zeker ook omdat de therapietrouw niet bekend is in het CPRD-cohort; 4) De negen voorspellende klinische kenmerken werden op voorhand geselecteerd op basis van eerder vastgestelde behandel-effecten, veronderstelde verbanden met werkingsmechanismen van geneesmiddelen en beschikbaarheid van dossiergegevens (=hun courante beschikbaarheid in de eerste lijn). Cardiovasculaire risicofactoren die geen invloed hebben op het glucoseverlagende effect van de geneesmiddelen of rechtstreeks op de glycemie, werden in het model niet opgenomen. We weten nochtans dat er cardiale en renale voordelen verbonden zijn aan specifieke geneesmiddelklassen die los staan van het glucoseverlagende effect.

Beoordeling van de resultaten

Uit de resultaten blijkt dat het model accuraat de optimale therapie voorspelt, met een gemiddeld HbA1c-voordeel van ongeveer 5 mmol/mol (2,6%) in model-concordante versus model-discordante groepen. Dit resultaat is klinisch relevant, aangezien een verlaging van HbA1c met 5 mmol/mol geassocieerd is met een verminderd risico van microvasculaire complicaties (11). De secundaire uitkomsten in de huidige studie bevestigen trouwens het voordeel op vlak van preventie van complicaties. Bovendien valt er nog een grote winst te boeken vermits blijkt dat in deze Engelse eerstelijns populatie slechts in 15,2% van de gevallen een optimale therapie werd gestart. We vermoeden dat dit in België waarschijnlijk niet veel beter zal zijn.

Opvallend is dat bij vrouwen de GLP-1-analogen in 71,9% van de gevallen de optimale therapie waren, terwijl dit bij mannen slechts in 9,3% van de gevallen was. Mogelijk is dit te wijten aan hogere bloedconcentraties van GLP-1-analogen bij vrouwen (12). Bij mannen waren de sulfonylurea (42,2%) en SGLT2-inhibitoren (40,2%) de meest optimale behandelkeuzes. De DPP-4 inhibitoren waren in minder dan 0,01% van de gevallen de optimale therapie. Vooral een hogere BMI bleek hierin een belemmerende factor te zijn wegens de hogere insuline-resistentie, zoals beschreven in de TriMaster cross-over studie (8). De voorspellende kenmerken (leeftijd, diabetesduur, geslacht, baseline HbA1c, BMI, eGFR, HDL-cholesterol, totale cholesterol, alanine-aminotransferase) worden routinematig verzameld, wat de toepasbaarheid versterkt. Desalniettemin zullen lokale en individuele aanpassingen noodzakelijk blijven, waarbij men rekening dient te houden met cardiale en renale voordelen los van het glucoseverlagende effect, contra-indicaties, neveneffecten, kostprijs en beschikbaarheid van de geneesmiddelen. Er werd een praktische calculator ontwikkeld die gratis beschikbaar is op <https://www.diabetesgenes.org/t2-treatment/>. Een voortdurende update van deze calculator zal echter noodzakelijk zijn. Zo ontbreken er momenteel nog voldoende gegevens voor semaglutide en tirzepatide. Tot slot beperkt de uitsluiting van pediatrische patiënten en ≥ 80 -jarigen uit het model de generaliseerbaarheid van het model.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

NICE (2022) beveelt SGLT2-remmers of GLP-1R-agonisten als aanvulling bij metformine aan bij patiënten met een hoog cardio-renaal risico, maar biedt geen specifieke begeleiding voor glycemische optimalisatie op individueel niveau (2). De NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (2024) benadrukt het belang van persoonlijke behandeldoelen, maar beveelt geen voorspellende modellen aan (13).

Besluit van Minerva

Deze ontwikkelings- en validatiestudie toont aan dat een model op basis van routinematig verzamelde klinische gegevens het glucoseverlagende effect van vijf geneesmiddelklassen correct kan voorspellen. Het model is nuttig bij de keuze van een optimale glucoseverlagende behandeling voor glycemieregeling en het gebruik ervan zou het risico van complicaties bij individuele patiënten beperken. De studie is van goede methodologische kwaliteit, maar beperkingen met name observationele bias zoals voor therapietrouw, gebrek aan validatie voor nieuwere GLP-1-analogen en exclusie van 80-plussers vereisen voorzichtigheid bij de implementatie. Verfijning van het model is dus nodig zodra nieuwe gegevens beschikbaar zijn. Het hier ontwikkelde model kan richtlijnen aanvullen door de individuele glycemische respons te voorspellen.

Referenties zie website

D-mannose om recidieven van urineweginfecties te voorkomen?

Referentie

Hayward G, Mort S, Hay AD, et al. D-mannose for prevention of recurrent urinary tract infection among women: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2024;184:619-28.
DOI: 10.1001/jamainternmed.2024.0264

Duiding

Gert Laekeman, em. Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van D-mannose om in vergelijking met placebo gedurende een periode van 6 maanden een klinisch bevestigde urineweginfectie te voorkomen bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties?

Achtergrond

In Minerva kwam de preventie van urineweginfecties reeds meermaals aan bod. Na de duiding van een systematische review van de Cochrane Collaboration besloten we dat veenbespreparaten het risico van symptomatische urineweginfecties met of zonder positieve urinecultuur verminderen bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties, bij kinderen en bij volwassenen die vatbaar zijn voor urineweginfecties ten gevolge van medische ingrepen. We wezen er wel op dat de bewijskracht matig was wegens belangrijke statistische en klinische heterogeniteit en kleinschaligheid van de geïnccludeerde studies die vaak een hoog of onduidelijk risico van bias vertoonden voor verschillende domeinen (1,2). Als profylactische behandeling bleken veenbessensap (3,4) en een orale behandeling met twee Lactobacilli-stammen (5,6) minder werkzaam te zijn dan sulfamethoxazol-trimethoprim voor de preventie van recidiverende urineweginfecties bij respectievelijk premenopauzale en postmenopauzale vrouwen (3-6). D-mannose, een isomeer van glucose* dat als voedingssupplement voorkomt in sommige fruit- en groentesoorten, verhindert de binding van bacteriën aan epitheelcellen (7,8). Een systematische review en meta-analyse vond weinig bewijs dat het gebruik van D-mannose onderbouwt voor de preventie van urineweginfecties (9). Er werd in het besluit wel gewezen op de noodzaak van een gerandomiseerde gecontroleerde studie van hoge kwaliteit en voldoende power om de effectiviteit van D-mannose versus placebo voor de preventie van urineweginfecties verder te onderzoeken.

** dezelfde molecuulformule als glucose, maar met een andere ruimtelijke rangschikking van de atomen*

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van vrouwen uit 99 eerstelijnspraktijken in Engeland en Wales via antwoorden op advertenties, tijdens bezoeken aan de praktijk, na schriftelijke invitaties volgend op het raadplegen van de medische dossiers
- inclusiecriteria: vrouwen van 18 jaar of ouder die zich hebben aangemeld met symptomen van een urineweginfectie en/of die in het voorbije jaar minstens driemaal of in het voorbije half jaar minstens tweemaal een voorschrift kregen voor antibiotica tegen urineweginfecties
- exclusiecriteria: zwangerschap, geplande zwangerschap of borstvoeding; interstitiële cystitis of overactieve blaas; verblijvend in een woonzorgcentrum; katheterisatie; gebruik van Uromune (= bacterieel vaccin); in de voorbije 12 weken deelgenomen aan een studie met D-mannose; van plan om profylactische antibiotica verder in te nemen tijdens de studie; reeds D-mannose gebruiken
- uiteindelijke inclusie van 598 vrouwen met een mediane leeftijd van 61,3 jaar (IQR 46,5 tot 72,8) die gemiddeld 4,6 (SD 2,14) urineweginfecties in het afgelopen jaar doormaakten; 90,6% nam symptomatische medicatie om de symptomen te verlichten zoals paracetamol (52-60%),

ibuprofen (21,5-25,3%), veenbessensap (35,5-39,0%) en zakjes met natrium- of kaliumcitraat (33,6-36,8%); 63% was postmenopauzaal, en hiervan gebruikte 71% geen hormonale therapie; 75% gebruikte geen anticonceptie (hormonaal of spiraal); 40,3% had last van urinaire incontinentie, waarvan 78,2% meer dan één keer per maand.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde placebogecontroleerde dubbelblinde studie met 2 parallele groepen:

- interventiegroep (n=303): nam dagelijks 2 gram D-mannose-poeder gedurende 6 maanden
- controlegroep (n=295): nam dagelijks 2 gram fructosepoeder gedurende 6 maanden
- follow-up gebeurde via
 - een dagboek waarin de deelnemers de ernst van urinewegsymptomen, gebruik van over-the-counter geneesmiddelen of antibiotica, en zorgcontacten registreerden tot urinewegsymptomen verdwenen waren (of opnieuw minder ernstig waren voor vrouwen met continue milde urinewegsymptomen)
 - een wekelijkse vragenlijst via SMS, e-mail of telefoon om therapietrouw en episodes van urineweginfecties aanvullend op te sporen
 - de medische dossiers om details van raadplegingen wegens een klinische diagnose van een urineweginfectie te verzamelen, alsook urineculturen, voorgeschreven antibiotica en hospitalisaties.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage vrouwen dat over een periode van 6 maanden minstens één episode met een klinisch vermoeden van een urineweginfectie doormaakte waarvoor ambulante zorg werd ingeroepen (eerstelijnspraktijk, wachtdienst, spoedopname, hospitalisatie)
- secundaire uitkomstmaten: aantal dagen met matig ernstige of erger wordende symptomen (opgetekend in een dagboek), tijd tot de volgende consultatie wegens een klinisch vermoeden van een urineweginfectie, aantal klinisch vermoedelijke urineweginfecties, aantal bacteriologisch bevestigde urineweginfecties (gebaseerd op stalen doorgestuurd door huisartsen), gebruik van antibiotica voor urineweginfecties (gedefinieerd als dagelijkse doses of totaal aantal ingenomen milligram per type antibioticum), proportie vrouwen met resistente uropathogenen, aantal hospitalisaties wegens een urineweginfectie, ernstige ongewenste effecten
- intention-to-treatanalyse
- sensitiviteitsanalyses: per-protocolanalyse (4 dagen of 3 dagen per week therapietrouw), modelaanpassing voor voorspellers van ontbrekende gegevens (zoals iemand die bij de start van de studie al iets innam voor symptomen van een eerdere urineweginfectie), imputatie van ontbrekende data als positief (infectie aanwezig) of negatief (infectie afwezig)
- subgroepanalyses op basis van voorgeschiedenis van urineweginfecties (boven of onder de mediaan) en menopauze (pre- versus postmenopauzaal).

Resultaten

- voor 583 deelnemers (97,5%) waren er gegevens over de primaire uitkomstmaat beschikbaar
- primaire uitkomstmaat: over een periode van 6 maanden maakte 51,0% van de vrouwen die D-mannose gebruikten minstens één episode met een klinisch vermoeden van een urineweginfectie door tegenover 55,7% van de vrouwen die placebo kregen; wat overeenkwam met een statistisch niet-significant verschil van -5% (95% BI van -13% tot 3%; $p=0,26$); de sensitiviteits- en subgroepanalyses leverden geen andere resultaten op
- secundaire uitkomstmaten: geen verschil tussen beide groepen, behalve minder dagen gebruik van antibiotica in de D-mannose- versus de placebogroep (gemiddeld verschil van -3 dagen met 95% BI van -4,40 tot -1,60; $p<0,001$); dit verschil was niet langer statistisch significant na uitsluiting van 12 vrouwen die meer dan 3 standaarddeviaties afweken van het gemiddelde antibioticumgebruik in de studie.

Besluit van de auteurs

In deze gerandomiseerde klinische studie zag men met dagelijks gebruik van D-mannose in de eerstelijnszorg geen daling van het percentage vrouwen met recidiverende urineweginfecties dat een nieuwe episode met klinisch vermoeden van een urineweginfectie doormaakte. D-mannose zou niet aanbevolen mogen worden als profylacticum in deze patiëntengroep.

Financiering van de studie

National Institute for Health and Care Research (NIHR) School for Primary Care Research en het NIHR van het Oxford Biomedical Research Centre.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De studie heeft enkele methodologische sterktes. Zo berekende men vooraf dat er 508 deelnemers nodig waren om met een power van 90% en een alfa van 0,05 een reductie van minstens 50% in urineweginfecties aan te tonen, rekening houdend met een mogelijke studie-uitval van 20%. Deze steekproefgrootte bood volgens het statistisch analyseplan van de auteurs ook voldoende power om een verschil in aantal urineweginfecties (secundaire uitkomstmaat) na 6 maanden aan te tonen. De geselecteerde studiestudiepopulatie op basis van correct gedefinieerde in- en exclusiecriteria is representatief voor een vrouwelijke populatie die gevoelig is voor urineweginfecties. De randomisatie was gestratificeerd per onderzoekscentrum en de deelnemers in de interventie- en de controlegroep waren vergelijkbaar. De studie-uitval was lager dan verwacht (3 tot 4%). Deelnemers, klinici en leden van het onderzoeksteam verantwoordelijk voor rekrutering, opvolging en monitoring van de deelnemers waren geblindeerd. Blindering werd op het einde van studie nagetrokken en in beide studiegroepen wisten evenveel deelnemers aan welke groep ze toegewezen waren. De onderzoekers opteerden in overleg met een panel van patiënten voor een pragmatische primaire uitkomstmaat die het best de symptoomlast bij vrouwen weerspiegelde in plaats van op microbiologisch bevestigde urineweginfecties te focussen.

Daarnaast zijn er ook enkele zwakke punten te vermelden. Deelnemers kregen de studiemedicatie ter beschikking onder poedervorm: *‘a daily scoop amounting to approximately 2 g of D-mannose powder’*. Capsules hadden voor een nauwkeurigere dosis kunnen zorgen. De hoeveelheid was echter te groot om in 1 capsule te verwerken en zelfs bij spreiding over twee capsules waren ze waarschijnlijk nog relatief te groot om in te slikken. Voor de primaire analyse werden alle gerandomiseerde deelnemers geïnccludeerd, onafgezien van afwijkingen van het protocol. Twee derde van de deelnemers rapporteerde een inname van minstens 3 dagen per week. In de per protocol analyse van deelnemers met goede therapietrouw (=inname gedurende 3 tot 4 dagen per week) verschilden de uitkomsten niet ten opzichte van de volledige populatie. Hoewel dit mogelijk een pragmatische keuze is, kunnen we de vooropgestelde streefwaarde voor therapietrouw als eerder laag beschouwen. Daarnaast kunnen we ook bedenkingen maken bij de keuze van fructose als placebo. Ook fructose heeft, net zoals D-mannose, anti-bindende eigenschappen voor *E. coli* in de urinewegen (7). Fructose wordt trouwens ook beschouwd als een van de actieve componenten van veenbessen (10).

Beoordeling van de resultaten

De onderzoekers konden tussen D-mannose en placebo geen verschil in het aantal vrouwen met een episode van klinisch vermoeden van een urineweginfectie aantonen. Vermoedelijke urineweginfecties werden in 60% van de gevallen bacteriologisch onderzocht en ook hier was het percentage vrouwen met minstens één bacteriologisch bevestigde infectie gelijkaardig in beide groepen. De huidige studie bevestigt hiermee de conclusie van de Cochrane systematische review van zeven studies (n=719) met een variërende studieduur van 15 dagen tot 6 maanden, die evenmin

werkzaamheid van D-mannose voor de preventie van urineweginfecties kon aantonen. Mogelijk hebben een lage therapietrouw en/of de vergelijking met fructose (*zie hoger*) de resultaten van de huidige studie in negatieve zin beïnvloed. Ook op vlak van secundaire uitkomstmaten kon er echter geen winst met D-mannose aangetoond worden. Anderzijds werden er evenmin ernstige ongewenste effecten gerapporteerd.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Om recidieven van urineweginfecties te voorkomen is het aanbevolen om veel te drinken, de blaas helemaal leeg te plassen, bij aandrang de mictie niet uit te stellen, het gebruik van condoms of pessaria met spermadodende glijmiddelen te vermijden en de blaas te ledigen na coïtus (GRADE 1C) (11). Bij postmenopauzale vrouwen worden ook vaginaal toegediende oestrogenen als profylactische behandeling aanbevolen (GRADE 2A) (11). Veenbessen (cranberries), onder gelijk welke vorm (GRADE 1A), methenamine (GRADE 1B), oraal toegediende oestrogenen (GRADE 1C), fenazopyridine (GRADE 1C), beredruif (GRADE 1C) worden niet aanbevolen (11). Antibioticaprofylaxe onder vorm van zelfbehandeling is mogelijk wanneer symptomen optreden (GRADE 1B), maar ook postcoïtaal of continu. Deze behandeling duurt minstens 6 maanden waarna een herevaluatie nodig is (GGP) (11).

Besluit van Minerva

Deze dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie toont over een periode van 6 maanden geen beschermende werking aan van een dagelijkse orale inname van 2 g D-mannose ten opzichte van 2 g fructose bij vrouwen met een mediane leeftijd van 61 (IQR 46 tot 73) jaar, die gevoelig zijn voor recidiverende urineweginfecties. De pragmatische keuze om een beperkte therapietrouw als referentie te nemen en de keuze voor fructose als controle heeft het resultaat mogelijk wel negatief beïnvloed.

Referenties

1. Laekeman G. Urineweginfecties voorkomen met veenbespreparaten? Minerva Duiding 24/05/2024.
2. Williams G, Stothart CI, Hahn D, et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2023, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub7
3. Christiaens T, Heytens S. Recidiverende urineweginfecties te voorkomen met veenbessensap? Minerva 2012;11(1):10-1.
4. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. Arch Intern Med 2011;171:1270-8. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.306
5. Laekeman G. Preventie van recidiverende urineweginfecties met Lactobacilli? Minerva Duiding 28/04/2013.
6. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. Arch Intern Med 2012;172:704-12. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.777
7. Bouckaert J, Berglund J, Schembri M, et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. Mol Microbiol 2005;55:441-55. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2004.04415.x
8. Michaels EK, Chmiel JS, Plotkin BJ, Schaeffer AJ. Effect of D-mannose and D-glucose on *Escherichia coli* bacteriuria in rats. Urol Res 1983;11:97-102. DOI: 10.1007/BF00256954
9. Cooper TE, Teng C, Howell M, Teixeira-Pinto A, Jaure A, Wong G. D-Mannose for preventing and treating urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2022, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD013608.pub2
10. Sihra N, Malde S, Greenwell T, et al. Management of recurrent urinary tract infections in women. J Clin Urol 2022;15:152-64. DOI: 10.1177/2051415820939456
11. Cystitis bij de vrouw. Ebpracticenet/Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (Worel). Bijgewerkt: 25/01/2017.

De impact van multicomponente bewegingsinterventies en voedingssupplementen op fysieke kwetsbaarheid van thuiswonende oudere personen

Referentie

Sirikul W, Buawangpong N, Pinyopornpanish K, Siviroj P. Impact of multicomponent exercise and nutritional supplement interventions for improving physical frailty in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatr 2024;24:958. DOI: 10.1186/s12877-024-05551-8

Duiding

Leen De Coninck, gerontoloog en ergotherapeut, KU Leuven en WOREL
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van multicomponente bewegingsinterventies en voedingssupplementen op de fysieke kwetsbaarheid van thuiswonende oudere personen, in vergelijking met standaardzorg, geen interventie, placebo, gezondheidseducatie of een alternatieve interventie?

Achtergrond

Naarmate mensen ouder worden, stapelen aandoeningen en stoornissen zich op waardoor ze een groter risico lopen op valpartijen, fractures, opnames in ziekenhuizen en afname van levenskwaliteit (1). Frailty of kwetsbaarheid wordt gekenmerkt door verminderde weerstand tegen stressoren waarbij personen gevoeliger worden voor negatieve uitkomsten. De prevalentie bedraagt 15,7% bij de 80- tot 84-jarigen en stijgt tot 26,1% bij de 85-plussers (2). Een eerder gepubliceerde duiding in Minerva van een systematische review en netwerk meta-analyse suggereerde dat weerstandstraining als fysieke interventie het meeste bijdraagt aan het verminderen van fysieke kwetsbaarheid terwijl aerobe training en toediening van voedingssupplementen ondermaats scoorden (3,4). Een duiding van een systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration toonde aan dat mobiliteitstraining leidt tot een klinisch relevante verbetering van de mobiliteit bij kwetsbare thuiswonende oudere personen (5,6). In beide duidingen wezen we op beperkingen aangaande de geïncludeerde primaire studies.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse (7).

Geraadpleegde bronnen

- PUBMED, EMBASE en Cumulative Index to Nursing and Allied Health (CINAHL); vanaf 2000 tot oktober 2024; om nog niet geïdentificeerde referenties op te sporen deed men in Google Scholar een voor- en achterwaartse citatiezoektocht in de tijd; hierbij worden extra relevante studies gezocht door te kijken naar welke artikels het oorspronkelijke werk citeren (voorwaarts) en welke bronnen door het oorspronkelijke werk zelf geciteerd zijn (achterwaarts)
- alleen Engelstalige studies gepubliceerd vanaf 2000.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), gecontroleerde klinische studies (CCT's) en gecontroleerde pre-post studies
 - thuiswonende oudere personen van 65 jaar en ouder

- fysieke oefeninterventies die thuis of binnen een instelling worden aangeboden door gezondheidszorgverleners, thuisverzorgers, leken of vrijwilligers, onderzoekers, (sociale) media en internet
- voedingsinterventies die voedingssupplementen bevatten met macronutriënten (zoals eiwitten, koolhydraten of vetten), micronutriënten (zoals mineralen of vitaminen) of beide
- resultaten op vlak van vermindering of preventie van fysieke kwetsbaarheid zoals gedefinieerd volgens **CHS (cardiovasculair health study) frailty criteria van Fried** (8)
- exclusiecriteria:
 - studies die alleen personen includeerden met specifieke aandoeningen (zoals kanker of beroerte), of personen herstellend van een operatie of opgenomen in het ziekenhuis
 - reviews of brieven aan de redactie
 - studies met alleen een abstract gepresenteerd op een conferentie
- uiteindelijke inclusie van 26 studies, waarvan 18 RCT's en 2 CCT's over multicomponente bewegingsinterventies en 6 RCT's en 1 CCT over voedingsinterventies; de interventies duurden 10 weken (N=1), 3 maanden (N=12), 3 maanden +3 maanden thuis (N=2), 6 maanden (N=8), 12 maanden (N=3), 3 jaar (N=1); de multicomponente bewegingsinterventies vonden 2 tot 5 maal per week plaats en focusten voornamelijk op oefeningen voor evenwicht en flexibiliteit, aerobe oefeningen, kracht-, weerstand- en uithoudingsoefeningen; alle voedingsinterventies waren ambulant met een frequentie van 5 (N=2) tot 7 (N=5) maal per week.

Bestudeerde populatie

- 5 332 thuiswonende oudere personen (32 tot 1 635 per studie) met een gemiddelde leeftijd tussen 67,8 en 87,1 jaar; vrouwen waren in de meerderheid (53 tot 84%).

Uitkomstmeting

- uitkomstmaat: verschil in fysieke kwetsbaarheid, bepaald door de **CHS (cardiovasculair health study) frailty criteria van Fried**, in de interventie- versus de controlegroep, uitgedrukt in relatief risico (RR) met 95% BI, op 3, 6 en meer dan 12 maanden.

Resultaten

- met multicomponente bewegingsinterventies zag men ten opzichte van de controlegroepen globaal een statistisch significante daling van frailty: RR=0,55 (met 95% BI van 0,45 tot 0,67; N=18, n=3 457, I²=7%) (matige zekerheid van bewijs); de daling was statistisch significant voor alle tussentijdse meetmomenten: RR=0,46 (met 95% BI 0,29 van 0,72; N=9, n=608, I²=8%) na 3 maanden, RR=0,52 (met 95% BI van 0,29 tot 0,72; N=5, n=714, I²=20%) na 6 maanden; RR=0,61 (met 95% BI van 0,48 tot 0,77; N=4, n=2135, I²=0%) na 12 maanden (telkens met matige zekerheid van bewijs)
- met voedingsinterventies zag men ten opzichte van de controlegroepen een statistisch significante daling van frailty voor studies die macro- en micronutriënten combineerden: RR=0,28 (met 95% BI van 0,11 tot 0,72; N=2, n=161; I²=19%) (matige zekerheid van bewijs); globaal was met voedingsinterventies geen globale daling van frailty (N=6, n=1 005; I²=40; zeer lage zekerheid van bewijs), noch met voedingsinterventies met macronutriënten (N=2, n=97, I²=0; lage zekerheid van bewijs) of met micronutriënten afzonderlijk (N=3, n=747; I²=0%; matige zekerheid van bewijs).

Besluit van de auteurs

Multicomponente bewegingsoefeningen kunnen de fysieke kwetsbaarheid effectief verbeteren, ongeacht de duur en het type van activiteiten, terwijl de werkzaamheid van voedingssupplementen onduidelijk blijft. Gepersonaliseerde multicomponente interventies die zowel oefeningen als voedingssupplementen bevatten, zouden de effectiviteit op vlak van daling van kwetsbaarheid kunnen verbeteren, wat verder onderzoek rechtvaardigt.

Financiering van de studie

De studie ontving geen externe financiering; het onderzoek werd ondersteund door de Chiang Mai University en gedeeltelijk gefinancierd door de Faculteit Geneeskunde van de Chiang Mai University in Thailand.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De literatuurozocht van deze systematische review met meta-analyse werd grondig uitgevoerd. Om de methodologische robuustheid te bevorderen voerde men de selectie, de analyse en de kritische beoordeling van de artikels dubbel onafhankelijk uit. De literatuurmatrijs van de geïncloseerde artikels wordt gedetailleerd weergegeven. Er is wel inconsistentie tussen het aantal gerapporteerde geïncloseerde studies over multicomponente oefeninterventies in de tekst (N=19), in de flowchart (N=21) en deze weergegeven in de literatuurmatrijs in bijlage (N=22). De geëxcludeerde artikels worden niet weergegeven, wat de transparantie en de reproduceerbaarheid beperkt.

Ondanks de dubbel onafhankelijke kritische beoordeling van de geïncloseerde studies kunnen er bedenkingen gemaakt worden wat betreft het risico van bias. Met de ROB2-tool wordt het risico van bias van de geïncloseerde algemeen laag ingeschat. Slechts 4 van de 24 beoordeelde studies hadden een hoog risico van bias terwijl 13 van de 24 studies een laag risico van bias hadden. De risico's van bias met betrekking tot randomisatie, afwijkingen van het protocol en rapportering van de resultaten worden algemeen als laag ingeschat. Voor 3 studies vermeldt men een hoog risico van bias met betrekking tot uitkomstmeting. De aard van de interventie laat blinding van zorgpersoneel en deelnemers doorgaans niet toe. Daarom wordt het risico van bias op dit domein alleen als hoog beschouwd voor studies waar ook de uitkomstbeoordelaars op de hoogte waren van de interventiegroep of zelf uitvoerders waren van de interventie. De resultaten van de ROBINS-I-tool die men gebruikte om de niet-gerandomiseerde studies te beoordelen, worden niet gerapporteerd. Voor de resultaten van multicomponente bewegingsoefeningen werd publicatiebias nagegaan met behulp van een funnel plot, maar men kon geen statistisch significante bias aantonen (test van Egger: $p=0,076$ en Harbord's test: $p=0,075$). Voor studies over voedingssupplementen kon men geen publicatiebias beoordelen door een tekort aan geïncloseerde studies.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten van deze systematische review met meta-analyse van 28 geïncloseerde studies, waaronder 24 RCT's en 4 CCT's tonen een statistisch significante impact van zowel multicomponente bewegingsoefeningen als van voedingssupplementen met een combinatie van micro-en macronutriënten. De studiepopulaties bestonden zowel uit oudere personen, prefraille oudere personen, fraille oudere personen als postmenopauzale vrouwen. Met uitzondering van een beperkt aantal studies, waren de steekproefgroottes in de studies meestal klein (<100 deelnemers). De studie-uitval was ongeveer gelijk in de controle- en interventiegroepen met uitzondering van 3 studies. Daarnaast waren de onderzochte interventies zeer heterogeen. De multicomponente bewegingsinterventies verschilden in vorm (krachttraining, weerstandstraining, evenwicht, flexibiliteit, aerobe training, stretchen, uithoudingstraining, neuromotore training, zelfmassage en tai-chi), duur van de sessies (30 tot 90 minuten), frequentie van de interventies (2 tot 7 keer per week) en periode van toepassing (3, 6 of 12 maanden). Ook de studies over de voedingssupplementen waren heterogeen op vlak van type micro- of macronutriënt, dosering en periode dat de interventie werd toegepast (10 weken tot 36 maanden). Merk op dat de meeste interventies wel toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Ook de controlegroepen van de geïncloseerde studies waren heterogeen. De uitkomstmaat fysieke frailty is zeer relevant voor de steeds groeiende populatie kwetsbare oudere personen aangezien de gevolgen van fysieke frailty kunnen leiden tot afhankelijkheid, definitieve opname in een residentiële setting of zelfs mortaliteit. Het gevonden resultaat, een relatieve risicodaling van 55% voor de bewegingsinterventies wordt door de auteurs als klinisch relevant

beschouwd. Eerdere studies hebben aangetoond dat beweging impact heeft op het functioneren van kwetsbare oudere personen (3-6). Over het toedienen van voedingssupplementen zijn de onderzoeksresultaten wisselend (3,4,9). De auteurs rapporteren weinig over de basiskkenmerken van de geïncludeerde populatie op vlak van beweging of sedentariteit, voedingspatroon, of comorbiditeit. Nochtans is het bij onderzoek naar het effect van voedingssupplementen cruciaal om te weten of de geïncludeerde personen een tekort hebben voor sommige voedingsstoffen. Zo geven de auteurs zelf aan dat het statistisch significant effect van interventies die macro- en micronutriënten combineerden mogelijk te wijten is aan een prefraille groep oudere personen met hoge niveaus van fysieke activiteit terwijl studies die alleen het effect van macronutriënten onderzochten populaties met hoge niveaus van frailty includeerden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De multidisciplinaire richtlijn valpreventie raadt oefenprogramma's door professionele zorgverleners en voorgeschreven op maat van de oudere persoon aan. De oefeningen kunnen zowel in groep als individueel (en eventueel thuis) worden uitgevoerd. Tevens raadt deze richtlijn in het kader van valpreventie vitamine D-supplementen aan bij kwetsbare oudere personen (10). Ook de ergotherapeutische richtlijn voor het behoud van de functionaliteit en sociale participatie van thuiswonende fysiek kwetsbare oudere personen beveelt op maat uitgewerkte evidence-based fysieke oefeningen aan die aanzetten tot bewegen en die kunnen worden geïntegreerd in het dagelijks functioneren en dit bovenop het uitvoeren van de reguliere dagelijkse activiteiten (GRADE 1B) (11).

Besluit van Minerva

Ondanks de sterke klinische heterogeniteit op vlak van bestudeerde interventies en studiepopulaties suggereert deze systematische review met meta-analyse dat multicomponente bewegingsoefeningen een positief effect hebben op frailty bij oudere personen (matige zekerheid van bewijs). Over het effect van voedingsinterventies bestaat er meer onduidelijkheid omdat men alleen een verbetering zag in twee studies die interventies met macro- en micronutriënten combineerden.

Referenties zie website

Nut van niet-medicamenteuze interventies voor patiënten met hartfalen en gedaalde ejectiefractie?

Referentie

Li Y, He W, Jiang J, et al. Non-pharmacological interventions in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil 2024;105:963-74. DOI: 10.1016/j.apmr.2023.07.004

Duiding

Karen Uvin, kinesitherapeut AZORG Aalst-Asse en eigen multidisciplinaire groepspraktijk
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van niet-medicamenteuze interventies in vergelijking met gebruikelijke zorg op de inspanningscapaciteit, de functionele capaciteit en de linkerventrikel-ejectiefractie bij patiënten met hartfalen en verminderde ejectiefractie?

Achtergrond

Voor patiënten met hartfalen zijn er meerdere niet-medicamenteuze interventies beschikbaar: aerobe training en krachttraining (1-11), relaxatietherapie, ademspiertraining (12,13), evenwichtsoefeningen (14), educatie en voedingsadviezen (14-16). De resultaten van een in Minerva besproken Cochrane systematische review toonden aan dat hartrevalidatie resulteert in een klinische verbetering van de gezondheidsgebonden kwaliteit van leven en in een daling van het risico van ziekenhuisopname bij patiënten met hartfalen (1,2). Een RCT, eveneens besproken in Minerva, vond bij patiënten met hartfalen en bewaarde ejectiefractie geen klinisch relevant verschil met intensieve intervaltraining en matige continue training in vergelijking met gewone fysieke activiteit (3,4). Een meta-analyse toonde aan dat intervaltraining effectiever is voor linkerventrikel-ejectiefractie en linkerventrikel-eind-diastolische druk (7). Krachttraining als aanvulling op duurtraining zou de levenskwaliteit en de spierfunctie extra verbeteren (9,10). Daarnaast werden bij uiteenlopende vormen van beweging positieve effecten op depressiviteitsklachten gerapporteerd (10,11). Ook ademspiertraining lijkt zinvol voor patiënten met een verminderde ademspierkracht of met een ventilatoire beperking (12,13). Toch bemoeilijken een grote variatie in trainingsmodaliteiten, zoals frequentie, intensiteit, type en tijd (de zogenaamde FITT-principes) (17,18,19,20) en uiteenlopende meetresultaten (9,17,21) de interpretatie van de resultaten. Bovendien is de bewijskracht in meerdere studies beperkt (5,6,12,17), wat het belang van verder onderzoek onderstreept (14).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en netwerk meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen:

- PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials; tot 22 april 2023
- referentielijsten van geïncludeerde studies.

Geselecteerde studies:

- inclusiecriteria: RCT's die het effect onderzoeken van niet-medicamenteuze interventies met een duur van minimaal 4 weken in vergelijking met gebruikelijke zorg (zoals wachtlijst met patiënten die hun originele behandeling verderzetten tijdens de studie) en andere niet-medicamenteuze behandelingen, patiënten ouder dan 18 jaar met een bevestigde diagnose van stabiel hartfalen en verminderde ejectiefractie $\leq 40\%$
- uiteindelijke inclusie van 82 RCT's die het effect van niet-medicamenteuze interventies onderzochten: continue aerobe training met lage, matige, hoge, lage tot matige of matige tot

hoge intensiteit; hoge intensiteit aerobe interval training; weerstandstraining met matige intensiteit of hoge intensiteit, inspiratoire spierkrachttraining (inademen tegen weerstand); yoga; hydrotherapie (aerobe oefeningen aan lage tot hoge intensiteit in verwarmd zwembad), functionele elektrostimulatie (FES), niet-invasieve ventilatie (geassisteerde beademing met ventilator of ballon); gezondheidseducatie (via brochures, lezingen, bijscholingen), cognitieve gedragstherapie, adviezen voor zout- en/of waterrestrictie; in 15 studies ging het om een enkelvoudige interventie en in 11 studies combineerde men 2 of 3 interventies; de interventies werden meestal tweemaal per week toegepast.

Bestudeerde populatie:

- uiteindelijke inclusie van 4 574 personen (15 tot 850 per studie); mediaan bedroeg de gemiddelde leeftijd 59,7 jaar, de BMI 27,5kg/m²; er waren mediaan 18% vrouwen en er was een mediane follow-up van 12 weken
- exclusie van patiënten met een NYHA klasse 4 of onstabiele vitale parameters, beperkte mobiliteit, en ernstig primair long-, nier- of leverlijden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: inspanningscapaciteit (toename **VO2piek**), functionele inspanningscapaciteit (toename **6 minuten wandeltest (6MWT)**), systolische hartfunctie (toename linkerventriekel ejectiefraction)
- secundaire uitkomstmaten: levenskwaliteit (gemeten met **Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)**), rusthartslag, N-terminaal pro-B-type natriuretisch peptide (NT-proBNP)
- random effects meta-analyse met directe vergelijkingen
- random effects netwerkmeta-analyse
- resultaten uitgedrukt in gewogen gemiddeld verschil (WMD) met 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI).

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - voor VO2piek:
 - de VO2piek was statistisch significant hoger voor 11 van de 16 interventies (waarvan 3 gecombineerd) versus gebruikelijke zorg (53 studies met N=1 tot N=14 afhankelijk van de directe vergelijking)
 - hoge zekerheid van bewijs voor het positieve effect van continue aerobe training met hoge intensiteit, continue aerobe training met matige tot hoge intensiteit en voor hoge intensiteit aerobe interval training (*zie tabel*)
 - matige zekerheid van bewijs voor het positieve effect van continue aerobe training met matige intensiteit en voor inspiratoire spierkrachttraining (*zie tabel*)
 - lage zekerheid van bewijs voor het positieve effect van weerstandstraining met matige intensiteit en FES (*zie tabel*)
 - zeer lage zekerheid van bewijs voor het positieve effect van aerobe continue training met lage intensiteit, weerstandstraining met hoge intensiteit en yoga (*zie tabel*)
 - geen statistisch significant effect van gezondheidseducatie (matige zekerheid van bewijs), van continue aerobe training met lage tot matige intensiteit en van hydrotherapie (zeer lage kwaliteit van bewijs) (*zie tabel*)
 - voor 6 van de 7 combinaties was er een statistisch significante toename van VO2piek in vergelijking met gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs variërend van zeer laag, laag tot matig)
 - voor 6 minutenwandeltest (6MWT):

- statistisch significant langere afstand voor 2 van de 10 interventies (waarvan 2 gecombineerd) versus gebruikelijke zorg (19 studies met N=1 tot N=3 afhankelijk van de directe vergelijking)
- matige zekerheid van bewijs voor het effect van hoge intensiteit aerobe intervaltraining en van continue aerobe training met hoge intensiteit (*zie tabel*)
- geen statistisch significant effect van continue aerobe training met matige intensiteit (hoge zekerheid van bewijs), gezondheidseducatie en FES (matige zekerheid van bewijs), hydrotherapie (lage zekerheid van bewijs), weerstandstraining met matige intensiteit en zoutrestrictie (zeer lage zekerheid van bewijs) (*zie tabel*)
- voor 2 van de 6 combinaties was er een statistisch significante toename van 6MWT in vergelijking met gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs variërend van zeer laag, laag tot matig)
- voor linkerventrieklejectiefractie (LVEF)
 - statistisch significant meer verbetering van LVEF voor 5 van de 13 interventies (waarvan 2 gecombineerd) versus gebruikelijke zorg (30 studies met N=1 tot N=6 afhankelijk van de directe vergelijking)
 - hoge zekerheid van bewijs voor continue aerobe training met hoge intensiteit (*zie tabel*)
 - matige zekerheid van bewijs voor hoge intensiteit aerobe intervaltraining, (*zie tabel*)
 - zeer lage zekerheid van bewijs voor yoga en weerstandstraining met matige intensiteit (*zie tabel*)
 - geen statistisch significant effect van continue aerobe training met matige tot hoge intensiteit, van continue aerobe training met matige intensiteit en inspiratoire spierkrachttraining (matige zekerheid van bewijs), continue aerobe training met lage intensiteit (lage zekerheid van bewijs), weerstandstraining met hoge intensiteit, FES en niet-invasieve ventilatie (zeer lage zekerheid van bewijs) (*zie tabel*)
 - voor 1 van de 5 combinaties was er een statistisch significante toename van LVEF in vergelijking met gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs variërend van zeer laag tot matig)
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - levenskwaliteit (schaal van 0 tot 105; hogere score = lagere levenskwaliteit)
 - statistisch significant meer verbetering van levenskwaliteit voor 5 van de 10 interventies (waarvan 2 gecombineerd) versus gebruikelijke zorg (25 studies met N=1 tot N=4 afhankelijk van de directe vergelijking)
 - statistisch significante verbetering voor hoge intensiteit aerobe interval training (-11,96 met 95% BI van -17,51 tot -6,35; hoge zekerheid van bewijs), continue aerobe training met matige (-8,53 met 95% BI van -14,20 tot -3,11; matige zekerheid van bewijs) en hoge (-17,26 met 95%BI van -22,81 tot -11,54; matige zekerheid van bewijs) intensiteit, inspiratoire krachttraining (-18,92 met 95% BI van -29,99 tot -7,80; lage zekerheid van bewijs) en FES (-7,99; 95% BI van -14,18 tot -1,65; matige zekerheid van bewijs)
 - voor 4 van de 5 combinaties was er een statistisch significante verbetering van levenskwaliteit in vergelijking met gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs variërend van zeer laag tot matig)
 - rusthartslag (slagen per minuut)
 - statistisch significante lagere rusthartslag voor 5 van de 12 interventies (waarvan 4 gecombineerd) versus gebruikelijke zorg (24 studies met N=1 tot N=6 afhankelijk van de directe vergelijking)
 - statistisch significante verbetering voor continue aerobe training met hoge intensiteit (-8,20 met 95% BI van -13,32 tot -3,05; matige zekerheid van bewijs) en yoga (-10,58 met 95% BI van -16,80 tot -4,33; zeer lage zekerheid van bewijs)

- voor geen enkele van de 7 combinaties was er een statistisch significante verlaging van de rusthartslag in vergelijking met gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs variërend van zeer laag tot matig)
- NT-proBNP (concentratie in het bloed)
 - statistisch significante lagere NT-proBNP voor 2 van de 5 interventies (waarvan 1 gecombineerd) versus gebruikelijke zorg (9 studies met N=1 tot N=5 afhankelijk van de directe vergelijking)
 - statistisch significante verbetering met continue aerobe training met hoge intensiteit (-600,96 met 95% BI van -902,93 tot -404,52; matige zekerheid van bewijs) en yoga (-1797,38 met 95% BI van -2560,56 tot -1047,00; lage zekerheid van bewijs)
 - geen daling van NT-proBNP voor de enige combinatie (zeer lage zekerheid van bewijs).

Tabel. Gewogen gemiddelde toename van VO₂piek, 6MWT en LVEF van enkelvoudige interventies versus gebruikelijke zorg op basis van de netwerkmeta-analyse.

Interventie	Toename VO ₂ piek (ml/kg/min) (95% BI)	Toename 6MWT (m)	Toename LVEF (%)
continue aerobe training met lage intensiteit	2,90 (0,75 tot 5,05)		
continue aerobe training met matige intensiteit	2,12 (1,44 tot 2,80)		NS
continue aerobe training met hoge intensiteit	3,48 (2,84 tot 4,12)	49,77 (19,75 tot 86,25)	2,83 (1,40 tot 4,09)
continue aerobe training met lage tot matige intensiteit	NS		
continue aerobe training met matige tot hoge intensiteit	3,21 (1,81 tot 4,61)	NS	NS
hoge intensiteit aerobe interval training	3,14 (2,23 tot 4,02)	68,55 (36,41 tot 110,47)	6,28 (3,88 tot 8,77)
weerstandstraining met matige intensiteit	2,84 (0,64 tot 4,99)	NS	7,18 (4,48 tot 11,25)
weerstandstraining met hoge intensiteit	3,70 (0,94 tot 6,51)		NS
inspiratoire spierkrachttraining	2,63 (1,57 tot 3,69)		NS
yoga	3,89 (1,44 tot 6,38)		7,86 (4,48 tot 11,25)
hydrotherapie	NS	NS	
FES	1,70 (0,35 tot 3,06)	NS	NS
niet-invasieve ventilatie			NS
gezondheidseducatie	NS	NS	
zoutrestrictie		NS	

Legende: groen: hoge zekerheid van bewijs, geel: matige zekerheid van bewijs, rood: lage zekerheid van bewijs.

Besluit van de auteurs

Zowel hoge intensiteit aerobe interval training als continue aerobe training met hoge intensiteit waren de meest effectieve enkelvoudige niet-medicamenteuze interventies voor hartfalen met verminderde ejectiefractie. Continue aerobe training met matige intensiteit in combinatie met matig intensieve weerstandstraining verbeterde de VO₂piek, de 6-minutenwandelaafstand en de levenskwaliteit.

Financiering van de studie

National Natural Science Foundation of China, Natural Science Foundation of Gansu Province, en Lanzhou Philosophy and Social Science Planning Program.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review en netwerkmeta-analyse is methodologisch correct opgezet. De selectie van artikels gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. Bij onenigheid werd een derde auteur betrokken bij de discussie. De in- en exclusiecriteria, alsook de uitkomstmaten zijn duidelijk gedefinieerd. Twee onafhankelijke onderzoekers extraheerden relevante studiekekenmerken (zoals leeftijd, geslacht, BMI, studiegrootte, duur en frequentie van de interventies, proportie NYHA-klasse III patiënten en bewoners van zorginstellingen). Interventies zoals aerobe training en zout- of vochtrestrictie waren beter omschreven dan andere interventies zoals inspiratoire spierkrachttraining, yoga of hydrotherapie. Hierbij ontbraken vaak essentiële FITT (Frequentie, Intensiteit, Tijd, Trainingstype)-componenten. Het risico van bias werd door twee onafhankelijke onderzoekers beoordeeld met de Cochrane Risk of Bias Tool. Aan 14 studies werd globaal een hoog risico van bias en aan 16 studies een laag risico van bias toegekend. Voor meer dan de helft van de studies was er onduidelijkheid over concealment of allocation (selectiebias). In bijna 80 tot 90% van de studies was er onduidelijkheid over respectievelijk blinding van effectbeoordelaars (detectiebias) en van deelnemers en personeel (performance bias). Dat maakt dat de zekerheid van bewijs voor veel resultaten laag tot zelfs zeer laag uitvalt.

Voor de meta-analyses werd het random effects model gebruikt wat een terechte keuze is gezien de sterke klinische heterogeniteit van de geïnccludeerde studies. Omdat er weinig directe vergelijkingen waren tussen verschillende vormen van aerobe training vonden de onderzoekers het nuttig om naast een gewone meta-analyse ook een netwerkmeta-analyse uit te voeren. We kunnen ons echter de vraag stellen of de studies voldoende homogeen waren om een netwerkmeta-analyse te kunnen uitvoeren (22). Met de **node-splitting methode** kon men wel geen inconsistentie tussen directe en indirecte vergelijkingen aantonen. Ook kon men met regressieanalyses geen invloed van factoren (zoals leeftijd, BMI, geslacht, NYHA-klasse, studieduur en studiegrootte) op de resultaten van de netwerkmeta-analyse aantonen. De onderzoekers voerden sensitiviteitsanalyses door enerzijds studies met hoog risico van bias en anderzijds studies in zorginstellingen uit te sluiten. Dit leverde geen andere resultaten op. De funnel plots konden geen publicatiebias aantonen.

Beoordeling van de resultaten

De gekozen uitkomstmaten zijn klinisch relevant, maar harde eindpunten zoals ziekenhuisheropnames en mortaliteit ontbreken. De afwezigheid van krachtmetingen (zoals handknijpkracht of quadricepskracht) bij krachttraining en van toename in inspiratoire spierkracht bij inspiratoire spierkrachttraining is een gemiste kans, gezien deze eindpunten wel klinisch relevant zijn. Voor VO₂piek stelden de auteurs een minimaal klinisch relevant verschil voorop van 1ml/kg/min, voor de 6 minutenwandelttest van 45 meter, voor de LVEF van 4,7% en voor levenskwaliteit 8,2 punten. Voor de meeste statistisch significante verschillen wordt deze drempel ook bereikt. Door de onderrapportering van ongewenste effecten kunnen we de kosten-baten van deze interventies echter onvoldoende inschatten.

De externe validiteit van deze netwerkmeta-analyse omvat enkele beperkingen. De gemiddelde leeftijd en de BMI van de bestudeerde populaties zijn representatief voor de algemene populatie van personen met hartfalen met verminderde ejectiefractie. Maar, slechts 18% van de deelnemers was vrouw, wat de extrapolbaarheid naar vrouwelijke patiënten beperkt. Ook patiënten met NYHA klasse IV werden uitgesloten, waardoor de resultaten enkel toepasbaar zijn op milde tot matige hartfalen (klasse I-III). De interventies varieerden sterk in duur en intensiteit. Zoals eerder

aangehaald, waren de FITT (Frequentie, Intensiteit, Tijd, Trainingstype)-parameters niet voor alle interventies volledig gespecificeerd. Er rijzen bovendien vragen over de nauwkeurigheid van het bepalen van trainingsintensiteit op basis van een percentage van de VO₂piek of hartslagreserve (zoals in deze studie gedaan). Onderzoek toont namelijk aan dat deze methoden niet altijd overeenkomen met de effectieve hartslagzones die bepaald zijn op basis van ventilatoire drempels (19,23). Ook is er onvoldoende uniformiteit op vlak van supervisie, wat de toepasbaarheid in verschillende zorgcontexten bemoeilijkt. De variatie in follow-up, die bovendien meestal vrij kort was, maakt het bovendien moeilijk om langetermijneffecten betrouwbaar in te schatten.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Internationale richtlijnen, waaronder de Amerikaanse (24), Europese (9,25,26) en de vernieuwde KNGF-richtlijnen van 2024 (27), adviseren een combinatie van aerobe training en krachttraining, eventueel aangevuld met inspiratoire spierkrachttraining en evenwichtstraining. Een minimale programmaduur van 12 weken is aanbevolen. De trainingsintensiteit wordt afgestemd op de NYHA-klasse, met een voorzichtige opbouw bij klasse IV. Hoge intensiteit aerobe intervaltraining is een veilig alternatief voor stabiele patiënten met laag risico en toont betere effecten op de VO₂piek. KNGF adviseert 3 tot 5 sessies/week aerobe training (aan 50-80% VO₂piek) of via hoge intensiteit aerobe intervaltraining (4x4 min aan 80-90%, met actieve rust). Krachttraining wordt 2 tot keer/week aanbevolen aan 30-80% van 1RM. Inspiratoire spierkrachttraining is nuttig bij verlaagde ademhalingskracht (Pi max <70%) en wordt 3 tot 4 keer/week toegepast aan 20-40% Pi max. De aanbeveling hartfalen van WOREL raadt matig intensieve duurtraining (70-80% VO₂piek) en dynamische krachttraining aan om perifere spierkracht te versterken, dyspnoe te verminderen en hartfunctie te verbeteren. Afstemming op trainingshartslag en BORG-score blijft essentieel (28).

Besluit van Minerva

Deze systematische review en netwerkm-meta-analyse toont aan dat hoog intensieve duur- en intervaltraining bij patiënten met hartfalen met verminderde ejectiefractie een significante verbetering geven in VO₂piek, 6MWD en levenskwaliteit. Hoge intensiteit aerobe intervaltraining was de meest effectieve interventie voor LVEF en 6MWD. De methodologische kwaliteit van de analyse is degelijk, maar de onderliggende studies vertonen aanzienlijke klinische heterogeniteit op vlak van interventies en populaties. Hoewel deze meta-analyse waardevolle inzichten biedt in niet-medicamenteuze interventies bij hartfalen met verminderde ejectiefractie, blijft er daarom voorzichtigheid geboden bij extrapolatie naar de algemene klinische praktijk. Ook al worden de huidige richtlijnen bevestigd, blijven goed uitgevoerde studies met gedetailleerde rapportering nodig om de klinische toepasbaarheid verder te onderbouwen.

Referenties zie website

Minder gezondheidszorggebruik voor depressie na inzet van verpleegkundigen geestelijke gezondheidszorg in de eerste lijn?

Referentie

Dros JT, van Dijk CE, Böcker KB, et al. Healthcare utilization patterns of individuals with depression after national policy to increase the mental health workforce in primary care: a data linkage study. BMC Prim Care 2024;25:158. DOI: 10.1186/s12875-024-02402-8

Duiding

Sam Cordyn, verpleegkundig beleidsmedewerker Wit-Gele Kruis van Vlaanderen, Pauline Stas, klinisch psycholoog, wetenschappelijk medewerker Vlaams Expertisecentrum Suïcidepreventie en Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van de inzet in de huisartspraktijk van verpleegkundigen gespecialiseerd in geestelijke gezondheidszorg voor personen met depressie op het aantal consultaties bij de huisarts en in de eerstelijns- of specialistische geestelijke gezondheidszorg?

Achtergrond

In 2015 besprak Minerva een clustergerandomiseerde studie die aantoonde dat geïntegreerde multidisciplinaire samenwerking in de eerste lijn, gebaseerd op korte psychologische interventies, de symptomen van depressie kan verminderen en de zelfzorgcapaciteit van personen met multimorbiditeit kan verhogen (1,2). Daarnaast bleek uit een andere duiding in Minerva van een systematische review en meta-analyse dat op e-health gebaseerde cognitieve gedragstherapie de ernst van depressieve klachten en angstklachten vermindert bij volwassenen met een diagnose van depressie. We wezen wel op voorzichtigheid bij de interpretatie van de resultaten wegens enkele methodologische beperkingen en op mogelijke moeilijkheden bij de extrapolatie naar personen in de Belgische eerste lijn (3,4). De WHO stelt dat integratie van geestelijke gezondheidszorg (GGZ) in de eerste lijn belangrijk is om toegankelijke, betaalbare en passende zorg te bieden en dat het verschuiven van zorg van instellingen naar ambulante eerstelijnszorg een belangrijk onderdeel is van geïntegreerde geestelijke gezondheidszorg (5,6). Het is dus belangrijk om te evalueren of integratie van de GGZ in de eerstelijnszorg wel degelijk effectief is (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering op basis van verzekeringsgegevens gekoppeld aan de elektronische medische dossiers van Nederlandse huisartsenpraktijken tussen 2014 en 2019
- inclusiecriteria: patiënten 18 jaar of ouder met de diagnose van depressie in de huisartsenpraktijk op basis van de International Classification of Primary Care (ICPC)-code P76 (depressie) of P03 (depressieve symptomen)
- exclusiecriteria: onvolledige patiëntendossiers en verzekeringsgegevens over contacten met de huisarts en met zorgverleners voor geestelijke gezondheidszorg; patiënten in woonzorgcentra
- uiteindelijke inclusie van 31 873 personen met een gemiddelde leeftijd van 49,4 jaar (SD 16,3), 62,7% vrouwen, met een diagnose van depressie; de socio-economische status was ongeveer gelijk verdeeld over laag (30%), middellaag (25,6%), middelhoog (25%) en hoog (19,4%); voor 79,5% van de deelnemers bevonden de zorgkosten zich boven de gebruikelijke dekking door de ziekteverzekering.

Onderzoeksopzet

Retrospectieve cohortstudie

- men koppelde de gegevens van de elektronische medische dossiers aan de verzekeringsgegevens voor zorg
- logistische multilevel regressieanalyse met een random intercept model op niveau van de huisartspraktijk.

Uitkomstmeting

- afhankelijke variabelen:
 - behandeling van depressie door de huisarts
 - eerstelijns geestelijke gezondheidszorg
 - specialistische geestelijke gezondheidszorg
- onafhankelijke variabelen:
 - mate van inzet van een GGZ-verpleegkundigen, gedefinieerd als het aantal consultaties voor personen met depressie door GGZ-verpleegkundigen gedeeld door het totale aantal personen met een depressie in het voorbije jaar geregistreerd in de huisartspraktijk; men verdeelde de huisartspraktijken in vier kwartielen afhankelijk van de mate van inzet van GGZ-verpleegkundigen
 - confounders: leeftijd, geslacht, socio-economische status, zorgkosten boven gebruikelijke dekking (= totale jaarlijkse zorgkost verminderd met kosten voor gebruikelijke zorg zoals zorg bij de huisarts of verpleegkundige), psychiatrische comorbiditeit, geneesmiddelenvoorschriften.

Resultaten

- het aantal personen met depressie dat contact had met een GGZ-verpleegkundige varieerde van 801 (10,1%) (laagste kwartiel) tot 4080 (50,7%) (hoogste kwartiel) (verschil van 40,6 procent); het aantal behandelingen per patiënt bij de GGZ-verpleegkundige verschilde van gemiddeld 0,25 (SD 0,95) tot gemiddeld 2,17 (SD 2,97) tussen de laagste en de hoogste kwartiel
- het aantal personen dat na een initieel contact wegens depressie binnen de eerste zes maanden behandeld werd door de huisarts varieerde van 6 555 (82,4%) (laagste kwartiel inzet GGZ-verpleegkundige) tot 6 407 (79,6%) (hoogste kwartiel inzet GGZ-verpleegkundige) (**2,8% minder**); ook het aantal behandelingen per patiënt bij de huisarts nam af van gemiddeld 2,70 (SD 2,58) naar gemiddeld 2,29 (SD 2,43)
- het aantal personen dat na een initieel contact wegens depressie binnen de eerste zes maanden behandeld werd door eerstelijns geestelijke gezondheidszorg varieerde van 1 792 (22,5%) (laagste kwartiel inzet GGZ-verpleegkundige) tot 1 362 (16,9%) (hoogste kwartiel inzet GGZ-verpleegkundige) (**5,6% minder**)
- het aantal personen dat na een initieel contact wegens depressie binnen de eerste zes maanden behandeld werd door specialistische geestelijke gezondheidszorg varieerde van 2 324 (29,2%) (laagste kwartiel inzet GGZ-verpleegkundige) tot 1 890 (23,5%) (hoogste kwartiel inzet GGZ-verpleegkundige) (**5,7% minder**)
- na correctie voor confounders zag men in praktijken met een hoge inzet versus een lage inzet van GGZ-verpleegkundigen, een afname van consultaties bij de huisarts (OR 0,87 met 95% BI van 0,78 tot 0,98), consultaties in de eerstelijns geestelijke gezondheidszorg (OR 0,68 met 95% BI van 0,61 tot 0,77) en de specialistische geestelijke gezondheidszorg (OR 0,73 met 95% BI van 0,66 tot 0,81); in tegenstelling tot consultaties bij de huisarts waren consultaties in de eerstelijns en specialistische gezondheidszorg ook statistisch significant gedaald bij een matig lage en matig hoge inzet van GGZ-verpleegkundigen.

Besluit van de auteurs

Personen die zorg ontvangen in een huisartsenpraktijk met een hogere inzet van GGZ-verpleegkundigen hebben een kleinere kans om behandeld te worden door GGZ-hulpverleners uit andere zorginstellingen.

Meer onderzoek is nodig om te evalueren in welke mate substitutie van de zorg van de gespecialiseerde GGZ naar huisartsenpraktijken mogelijk samengaat met wachttijden voor gespecialiseerde GGZ.

Financiering van de studie

Gefinancierd door het Zorginstituut Nederland.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld door de auteurs.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze retrospectieve cohortstudie met gegevenskoppeling tussen elektronische medische dossiers en verzekeringsgegevens van 31 873 personen met een episode van depressie is methodologisch correct opgezet. De niet-gerandomiseerde opzet sluit het vinden van causale verbanden echter uit. De gehanteerde opdeling van huisartspraktijken in kwartielen op basis van het volume GGZ-verpleegkundige zorg in plaats van een binaire opdeling (wel of geen GGZ-verpleegkundigen in de praktijk), maakt een genuanceerde vergelijking mogelijk. De diagnose van depressie is gebaseerd op ICPC-codes, maar het correcte gebruik van deze codes verschilt van huisarts tot huisarts. Bovendien wordt depressie bij oudere personen en mannen vaker niet herkend en ondergediagnosticeerd wegens andere presentaties van de stoornis (8-10).

Voor de statistische analyse gebruikte men een multilevel regressieanalyse met correctie voor relevante confounders zoals leeftijd, geslacht, socioeconomische status, zorgkosten boven gebruikelijke dekking, psychiatrische comorbiditeit en medicatiegebruik. Zo bleek uit de volledige regressieanalyse (opgenomen in het supplement bij dit artikel) dat bijvoorbeeld leeftijd het aantal consultaties bij de huisarts statistisch significant deed stijgen terwijl het volume eerstelijns- en specialistische geestelijke gezondheidszorg statistisch significant afnam met de leeftijd. Het volume specialistische geestelijke gezondheidszorg nam ook statistisch significant toe met het aantal psychiatrische klachten en aandoeningen terwijl in dat geval het aantal consultaties bij de huisarts afnam. Hoewel de auteurs corrigeerden voor deze confounders blijven er echter risico's bestaan op residuele confounding door niet-gemeten variabelen zoals ernst van depressie, motivatie van de zorgvrager of wachttijden in de geestelijke gezondheidszorg. Men onderzocht ook een modererend effect van zorgkosten boven gebruikelijke dekking op het verband tussen mate van inzet van GGZ-verpleegkundigen en aantal contacten met eerstelijns en specialistische geestelijke gezondheidszorg. Voor eerstelijns geestelijke gezondheidszorg nam het aantal consultaties extra af wanneer men met deze factor rekening hield, terwijl men voor specialistische geestelijke gezondheidszorg een toename van het aantal consultatie zag wanneer deze factor in rekening werd gebracht. Dat laatste was alleen statistisch significant in het hoogste kwartiel van inzet van GGZ-verpleegkundigen.

Beoordeling van de resultaten

De inzet van meer GGZ-verpleegkundigen ging gepaard met een daling van eerstelijns en gespecialiseerde geestelijke gezondheidszorg en in mindere mate met een daling van consultaties bij de huisarts. De klinische impact van dit resultaat is echter moeilijk in te schatten. Zo is de follow-up van 6 maanden eerder beperkt. Gezien de lange wachttijsten in de zorg is het mogelijk dat verschillende vormen van geestelijke gezondheidszorg later opgestart worden. De verschuiving van zorg naar GGZ-verpleegkundigen kan dus ook uitstel betekenen en op termijn misschien tot méér (specialistische) geestelijke gezondheidszorg leiden. De daling van het aantal behandelingen per patiënt bij huisartsen (-0,41) bleek bovendien kleiner te zijn dan de stijging van het aantal behandelingen per patiënt van GGZ-verpleegkundigen (+1,08), wat eerder een toename van zorg dan een verschuiving van zorg suggereert. Eerder onderzoek toonde reeds het belang aan van eerstelijnsinterventies bij depressie. Zo wees een Minerva-duiding uit 2021 op het nut van geïntegreerde kortdurende psychologische interventies in de eerste lijn voor mensen met depressie en multimorbiditeit (1,2). Het huidige onderzoek sluit hier goed bij aan, maar mist gegevens over

klinische uitkomsten (symptoomreductie), patiënttevredenheid en levenskwaliteit die essentieel zijn voor een evaluatie van de effectiviteit in de praktijk.

De interventie zelf sluit wel goed aan bij de Belgische context, waar de integratie van GGZ in de eerste lijn gestimuleerd wordt. Hoewel de taak van de GGZ-verpleegkundige in deze studie niet duidelijk beschreven is, kunnen we ervan uitgaan dat het vooral gaat over triage en laagdrempelige interventies zoals psycho-educatie, activiteitenplanning, advies over zelfmanagement en levensstijladvies, vergelijkbaar met de taken van een psychiatrisch verpleegkundige. De vraag is echter of breed inzetten van (psychiatrisch) verpleegkundigen, die momenteel al overbevraagd zijn, haalbaar is in België. Daarom is het zeer belangrijk om kosten en klinische effecten van deze interventie ook te vergelijken met alternatieven zoals eerstelijnspsychologen. Het Belgische conventiemodel (eerstelijnspsychologen) lijkt inhoudelijk meer op de eerstelijns geestelijke gezondheidszorg in Nederland dan op de inzet van GGZ-verpleegkundigen binnen de huisartsenpraktijk.

Bij extrapolatie van de resultaten van deze studie is dus voorzichtigheid geboden wegens verschillen tussen Nederland en België in zorgorganisatie, financiering en toegang tot geestelijke gezondheidszorg. In 2014 werd het Nederlandse vergoedingssysteem aangepast zodat huisartsen gemakkelijker GGZ-verpleegkundigen konden inzetten via een vaste capitatie toeslag. Dit was bedoeld om de geestelijke gezondheidszorg toegankelijker te maken binnen de eerstelijnszorg. Daarnaast is in Nederland de GGZ alleen via de huisarts toegankelijk, waardoor een daling van GGZ-consumptie in praktijken met een GGZ-verpleegkundige ook kan wijzen op substitutie: de huisarts verwijst dan intern in plaats van extern door. Mogelijk krijgt de zorgvrager hierdoor dus niet de nodige zorg, en de vraag is ook hoeveel autonomie en beslissingsrecht de zorgvrager zelf nog heeft. Anderzijds kan de kortere lijn met de GGZ-verpleegkundige juist bijdragen tot vroeginterventie en het vermijden van specialistische zorg, wat mogelijk maatschappelijke kosten bespaart. Maar dit vergt een kosten-batenanalyse.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De richtlijn ‘Depressie bij volwassenen’ van Domus Medica adviseert dat huisartsen, in de mate van het mogelijke en in overleg met de zorgvrager, samenwerken met andere hulpverleners uit de eerste en tweede lijn. Hierbij wordt een stepped care benadering aanbevolen (11). Over integratie van GGZ-verpleegkundigen, of psychiatrisch verpleegkundigen in België, wordt niets specifiek gezegd. Er wordt wel aanbevolen om in eerste instantie psycho-educatie te bieden en in te zetten op slaaphygiëne, dagstructuur, activiteitenplanning en laagintensieve psychologische behandelingen zoals begeleide zelfhulp, CGT in groep of fysieke activiteit in groep. De multidisciplinaire richtlijn van de Federatie Medisch Specialisten doet gelijkaardige aanbevelingen (12). Er wordt aangehaald dat een ‘praktijkondersteuner huisarts geestelijke gezondheidszorg’ (POH-GGZ), meestal geïntegreerd in de huisartspraktijk, de basiszorg kan opnemen. Hieronder wordt verstaan: medewerkers met een opleiding in de GGZ zoals sociaalpsychiatrisch verpleegkundigen, sociaal werkers, gedragspsychologen. Binnen het stuk over cognitieve gedragstherapie wordt ondersteuning van een verpleegkundige aangehaald, maar niet binnen de aanbevelingen voor de huisartspraktijk. Volgens deze richtlijn zijn belangrijke onderdelen van de verpleegkundige begeleiding bij depressie: “psycho-educatie, registratie van klachten, herkennen, onder woorden brengen en veranderen van negatieve denkpatronen ter ondersteuning van de cognitieve (gedrags)therapeut, registratie van het activiteitsniveau, helpen hervinden van een balans in het activiteitsniveau, ontspanningsoefeningen en het uitvoeren van een terugvalpreventieplan.”

Besluit van Minerva

Deze retrospectieve observationele cohortstudie toont aan dat een hogere inzet van verpleegkundigen geestelijke gezondheidszorg in de huisartsenpraktijk samenhangt met minder gebruik van eerstelijns en gespecialiseerde geestelijke gezondheidszorg en - in beperktere mate – met huisartsconsultaties bij personen met depressie. Deze studie is methodologisch goed opgezet en gebaseerd op een grote, representatieve populatie, maar de bewijskracht is beperkt door het niet-experimentele karakter,

mogelijke confounding en het ontbreken van klinische uitkomstmaten zoals symptoomverbetering of tevredenheid van de zorgvrager. Bovendien is meer onderzoek nodig naar de kosten en baten van deze interventie en gelijkaardige interventies voor integratie van geestelijke gezondheidszorg in de eerste lijn.

Referenties

1. Belche JL. Nut van geïntegreerde, multidisciplinaire samenwerking bij eerstelijnspatiënten met depressie en fysieke multimorbiditeit *Minerva* 2016;15(3):58-63.
2. Coventry P, Lovell K, Dickens C, et al. Integrated primary care for patients with mental and physical multimorbidity: cluster randomized controlled trial of collaborative care for patients with depression comorbid with diabetes or cardiovascular disease. *BMJ* 2015;350:h638. DOI: 10.1136/bmj.h638
3. Stukken L. Is op e-health gebaseerde cognitieve gedragstherapie effectief bij personen met depressie? *Minerva Duiding* 22/12/2023.
4. Chan M, Jiang Y, Lee CY, et al. Effectiveness of eHealth-based cognitive behavioural therapy on depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs* 2022;31:3021-31. DOI: 10.1111/jocn.1621
5. Magnée T, Verhaak PF (supervisor). Mental health care in general practice in the context of a system reform. (Thesis) Rijksuniversiteit Groningen. Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, 15/11/2017.
6. World Health Organization. Mental health in primary care: illusion or inclusion? Published 2018. (Accessed 15/08/2023.) Url: https://www.who.int/docs/default-source/primary-health-care-conference/mental-health.pdf?sfvrsn=8c4621d2_2
7. Dros JT, van Dijk CE, Böcker KB, et al. Healthcare utilization patterns of individuals with depression after national policy to increase the mental health workforce in primary care: a data linkage study. *BMC Prim Care* 2024;25:158. DOI: 10.1186/s12875-024-02402-8
8. Mitchell AJ, Rao S, Vaze A. Do primary care physicians have particular difficulty identifying late-life depression? A meta-analysis stratified by age. *Psychother Psychosom* 2010;79:285-94. DOI: 10.1159/000318295
9. Faisal-Cury A, Ziebold C, Rodrigues DM, Matijasevich A. Depression underdiagnosis: prevalence and associated factors. A population-based study. *J Psychiatr Res* 2022;151:157-65. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2022.04.025
10. Angst J, Gamma A, Gastpar M, et al. Gender differences in depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:201-9. DOI: 10.1007/s00406-002-0381-6
11. Declercq T, Habraken H, Van den Amele H, et al. Depressie bij volwassenen. *Domus Medica*, 2017. Pdf available: https://www.domusmedica.be/sites/default/files/Richtlijn%20depressie%20bij%20volwassenen_0.pdf
12. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Depressie. Richtlijndatabase Federatie Medisch Specialisten, 2024. Url: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/depressie/startpagina_-_richtlijn_depressie_2024.html