



## Inhoud september 2022 volume 21 nummer 7

### Duiding

- Uitsluiten van longembolie met het YEARS-algoritme en de voor leeftijd gecorrigeerde D-dimeertest bij patiënten met vermoeden van longembool die door de PERC-regel niet zijn uitgesloten?  
Avinash Jayaswal, Michel De Jonghe 154
- Farmacotherapie bij obesitas en overgewicht: een netwerkmeta-analyse om te vergeten  
Jean-Paul Sculier 159
- Geen wijzigingen in de aanbevelingen inzake langdurige macrolidenbehandeling bij symptomatisch astma ondanks adequate onderhoudsbehandeling met inhalatie  
Jean-Paul Sculier 163
- Werkzaamheid van computergestuurde cognitieve gedragstherapie als aanvulling op standaardzorg bij depressie bij volwassenen?  
Jean-Marc Feron 167
- Preventie van recidiefdepressie: antidepressiva of sequentiële psychologische interventies?  
Justine Diehl 171

# Uitsluiten van longembolie met het YEARS-algoritme en de voor leeftijd gecorrigeerde D-dimeertest bij patiënten met vermoeden van longembolus die door de PERC-regel niet zijn uitgesloten?

## Referentie

Freund Y, Chauvin A, Jimenez S, et al. Effect of a diagnostic strategy using an elevated and age-adjusted D-dimer threshold on thromboembolic events in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a randomized clinical trial. JAMA 2021;326:2141-9. DOI: 10.1001/jama.2021.20750

## Duiding

Avinash Jayaswal, médecin généraliste à Anderlecht; Michel De Jonghe, médecin généraliste, Centre Académique de Médecine Générale, l'UCLouvain  
Geen belangenvermenging met het onderwerp

## Klinische vraag

Kan op een spoedgevallendienst, bij patiënten met vermoeden van longembolus die door de PERC-regel niet zijn uitgesloten, een strategie die het YEARS-algoritme en de voor leeftijd gecorrigeerde D-dimeertest combineert, de diagnose van longembolie veilig uitsluiten? Vermindert deze strategie ook het gebruik van beeldvorming?

## Achtergrond

De optimale diagnostische strategie voor patiënten met vermoeden van longembolus (PE) blijft ter discussie staan (1). Een conventioneel algoritme maakt gebruik van een Bayesiaanse aanpak waarbij een initiële subjectieve schatting van de waarschijnlijkheid vóór de test, een D-dimeertest (bij patiënten met een niet-hoge klinische waarschijnlijkheid) en - indien de D-dimeerwaarde boven een bepaalde drempel ligt - beeldvorming (CT-angiografie of een ventilatie-perfusiescan) worden gecombineerd. Aangezien de klinische tekenen van longembolie en de D-dimeertest een lage specificiteit hebben, wordt de spiraal-CT-scan vaak gebruikt, wat leidt tot blootstelling van de patiënt aan straling en tot hogere kosten. Het ontbreken van PERC-regelcriteria (8 criteria die tot doel hebben patiënten te identificeren met een zo lage waarschijnlijkheid van longembolus dat de D-dimeertest onnodig is: leeftijd  $\leq 50$  jaar, hartslag  $\leq 100$ /min, zuurstofsaturatie  $>94\%$ , afwezigheid van unilaterale zwelling van een onderste lidmaat, afwezigheid van hemoptoe, geen recente chirurgie of trauma, geen voorgeschiedenis van longembolus of diep veneuze trombose (DVT), en afwezigheid van oestrogeengebruik) (2) of voor leeftijd gecorrigeerde D-dimeren (leeftijd  $\times 10$  ng/mL voor leeftijd  $\geq 50$  jaar) maakt het mogelijk de diagnose van longembolus uit te sluiten (1). Het YEARS-algoritme, dat drie variabelen van de Wells-score omvat (diagnose van longembolus meest waarschijnlijk, klinische tekenen van diepe veneuze trombose, hemoptoe), maakt het ook mogelijk longembolus veilig uit te sluiten wanneer deze criteria ontbreken. Indien er geen enkel YEARS-criterium aanwezig is, wordt een drempelwaarde van minder dan 1 000 ng/mL D-dimeer gebruikt om longembolus uit te sluiten. Indien er één YEARS-criterium aanwezig is, is een drempelwaarde van minder dan 500 ng/mL vereist (3,4). De YEARS-regel is echter niet in een gerandomiseerde studie onderzocht en de veiligheid ervan in combinatie met de PERC-regel en de voor leeftijd gecorrigeerde D-dimeerdrempel is niet geëvalueerd.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: klinisch vermoeden van longembolus op de spoedgevallendienst (bijvoorbeeld acuut begin van pijn op de borst, verergering van acute dyspneu en/of syncope) en ofwel een

lage subjectieve waarschijnlijkheid (<15%) met 1 of meer elementen van de PERC-regel, ofwel een intermediaire subjectieve waarschijnlijkheid (16%-50%) van longembool

- exclusiecriteria:
  - patiënten met een hoge subjectieve waarschijnlijkheid van longembool (>50%) bij wie beeldvorming zeker nodig is
  - patiënten met lage subjectieve waarschijnlijkheid en PERC=0
  - ernstig zieke patiënten (ademnood, hypotensie, lage saturatie), onder anticoagulantia, diagnose van trombo-embolie, zwangerschap, gedetineerd/geïnstitutioniseerd, sterk vermoeden van een andere klinische etiologie
- 1 414 patiënten werden geïncludeerd, gemiddelde leeftijd 55 jaar, 58% vrouwen, met minimaal risico van longembool niet uitgesloten door klinische of PERC-criteria
- de rekrutering werd gedurende 4-6 weken onderbroken tijdens de eerste golf van de covid-19-pandemie omdat er bij patiënten die in aanmerking kwamen voor de studie ook een vermoeden van COVID-19 was en zij doorverwezen werden voor CT van de longen.

### Studieopzet

- multicenter studie: op 18 spoedgevallendiensten in Frankrijk en Spanje
- clustergerandomiseerd 1:1 op het niveau van de spoedgevallendienst met cross-over: de studie vond plaats op 18 spoedgevallendiensten; 9 diensten werden toegewezen aan de interventiegroep, 9 aan de controlegroep voor een periode van 4 maanden; na een wash-outperiode van 2 maanden volgde een cross-over voor een nieuwe periode van 4 maanden
  - interventiegroep (n=726): elke deelnemer werd bij de raadpleging beoordeeld aan de hand van de YEARS-score en vervolgens aan de hand van de D-dimeren (met afkapwaarde 1 000 ng/ml indien YEARS-score=0 en 500 ng/ml voor leeftijd <50 jaar/[leeftijd<sup>x10</sup>] ng/ml voor leeftijd ≥50 jaar indien YEARS-score≥1)); indien de D-dimeren verhoogd waren, werd een CT-angiografie uitgevoerd
  - controlegroep (n=688): elke patiënt werd beoordeeld op voor leeftijd gecorrigeerde D-dimeren en indien deze verhoogd waren, werd een CT-angiografie uitgevoerd
- de randomisatie werd uitgevoerd met de PROC PLAN-software (SAS versie 9.4; SAS Institute)
- de randomisatie werd gestratificeerd per land en per omvang van de dienst (klein omschreven als <50,000 patiëntopnames per jaar)
- patiënten werden geïncludeerd door de dienstdoende spoedarts
- tijdens de follow-up was de strategie gebaseerd op de huidige aanbevelingen op basis van leeftijdsgecorrigeerde D-dimeren en CT-angiografie indien de D-dimeren boven de drempelwaarde lagen.

### Uitkomstmeting

- het resultaat werd geanalyseerd op individueel niveau
- primaire uitkomstmaat: falen van de diagnostische strategie, aangetoond als diagnose van veneuze trombo-embolie (VTE) op 3 maanden (telefonisch gesprek) na uitsluiting van de initiële diagnose op de spoedafdeling; VTE werd gedefinieerd als diepe veneuze trombose bevestigd door veneuze Doppler-echografie, een intraluminaal defect op de CT-angiografie of een ventilatie/perfusiebeeld met hoge waarschijnlijkheid voor longembool
- secundaire uitkomstmaten: beeldvorming op initiatief van de spoedarts, verblijfsduur op de spoedgevallendienst, ziekenhuisopname na de spoedgevallendienst, toediening van antistolling, sterfte door alle oorzaken en terugkeer naar de spoedgevallendienst door alle oorzaken na 3 maanden
- de non-inferioriteitsmarge werd vastgesteld op 1,35%.

### Resultaten

- van de 1 414 geïncludeerde patiënten werden de resultaten van 1 271 (86%) geanalyseerd per protocol; de diagnose van longembool werd 100 maal gesteld door spoedartsen (7,1%)
- primaire uitkomstmaat:

- 6 VTE's werden ontdekt na 3 maanden: 1 in de interventiegroep en 5 in de controlegroep; het faalpercentage was 0,15% (95% BI van 0,00% tot 0,86%) in de interventiegroep en 0,80% (95% BI van 0,26% tot 1,86%) in de controlegroep
- het gecorrigeerde verschil van het faalpercentage tussen de 2 groepen was -0,64% (eenzijdig 97,5% BI van  $-\infty$  tot 0,21%); het betrouwbaarheidsinterval van dit verschil was niet groter dan de non-inferioriteitsmarge van 1,35%
- secundaire uitkomstmaten:
  - CT-angiografie uitgevoerd bij 496 patiënten waarvan 221 (30,4%) in de interventiegroep en 275 (40,0%) in de controlegroep (gecorrigeerd verschil van -8,7% (95% BI van -13,8% tot -3,5%))
  - het gecorrigeerde verschil in verblijfsduur op de spoeddienst was -1,6u (95% BI van -2,4u tot -0,9u)
  - de andere secundaire uitkomstmaten vertoonden geen statistisch significante verschillen tussen de 2 groepen
  - in de volgens studieopzet bestudeerde onderzoekspopulatie hadden 956 patiënten een YEARS-score van 0; in een post-hocanalyse beperkt tot deze patiënten waren er geen gevallen van niet gediagnosticeerd longembolus in de interventiegroep en waren er 3 gevallen van niet gediagnosticeerd longembolus in de controlegroep (faalpercentage van 0,68% met 95% BI van 0,00% tot 1,45%); in deze post-hocanalyse werd longbeeldvorming verricht bij 22,9% van de patiënten in de interventiegroep en 37,2% in de controlegroep, een absolute vermindering met 14,3% (95% BI van 8,3% tot -20,2%).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat in deze clustergerandomiseerde, cross-over, non-inferioriteitsstudie met patiënten die zich op de spoedgevallendienst melden met vermoeden van longembolus, het gebruik van de YEARS-regel in combinatie met de leeftijdsgecorrigeerde D-dimeerdrempel bij PERC-positieve patiënten niet inferieur was wat betreft trombo-embolische gebeurtenissen na 3 maanden (in vergelijking met een conventionele diagnostische strategie).

### **Financiering van de studie**

Speciale subsidie van het Franse ministerie van Volksgezondheid (Ziekenhuisprogramma voor Klinisch Onderzoek 2017) en van de "Assistance Publique-Hôpitaux de Paris".

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Drie auteurs hebben diverse openbare en particuliere financieringen en sponsoring toegelicht.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

De inclusie voor deze multicenter, gerandomiseerde, cross-over, non-inferioriteitsstudie met twee armen was voldoende. Het vereiste minimumaantal patiënten van 1 234 werd overschreden (1 271 patiënten werden opgenomen in de analyse per protocol). Met de non-inferioriteitsmarge, vastgesteld op 1,35%, vrij conservatief in vergelijking met de literatuur en gebaseerd op de aanbevelingen van de International Society of Thrombosis and Haemostasis voor de diagnose van longembolus, werd de veiligheid van de interventie gebaseerd op het eenzijdige betrouwbaarheidsinterval van 97,5% als bovengrens voor het faalpercentage in de interventiegroep. De veiligheid was aanvaardbaar indien deze bovengrens lager was dan 1,35%. De randomisatie van de diensten werd uitgevoerd door een onafhankelijke statisticus. Deze randomisatie vond plaats op het niveau van de spoeddiensten en niet op het niveau van de patiënten, wat tot bias kan leiden in de patiëntkenmerken in beide groepen (hoewel dit niet door de auteurs wordt benadrukt). Het gaat echter om een pragmatische aanpak. De studieopzet die voorziet in een cross-over van de aanpak voor alle spoedgevallendiensten minimaliseert mogelijke centrumspecifieke bias. De **toewijzing** werd **geheim** gehouden

(concealment of allocation) totdat de spoedafdeling groen licht kreeg om met het onderzoek te beginnen. De dienstdoende arts van de spoedgevallendienst selecteerde de patiënt in alle discretie. Het onderzoek was dus niet dubbelblind en selectiebias is dus niet uitgesloten.

De primaire uitkomstmaat werd gedefinieerd als veneuze trombo-embolie op 3 maanden na uitsluiting van longembolus op de spoedgevallendienst: dit werd beoordeeld door 3 klinici met expertise in veneuze trombo-embolische aandoeningen die verder niet betrokken waren bij de studie. Aangezien de studie een non-inferioriteitsstudie was, werd de analyse uitgevoerd per protocol. Dat maakt dat men alleen de resultaten van de proefpersonen die voldeden aan de inclusiecriteria analyseerde. De 37 patiënten bij wie de waarden voor de primaire uitkomstmaat ontbraken, werden geclassificeerd als patiënten die niet aan het beoordelingscriterium voldeden. Op basis van de literatuur werd immers verwacht dat de prevalentie van de primaire uitkomstmaat minder dan 2% zou bedragen. Er werd een sensitiviteitsanalyse van de primaire uitkomstmaat uitgevoerd met meervoudige imputatie om rekening te houden met de ontbrekende gegevens voor de gehele gerandomiseerde populatie. De waargenomen resultaten wijzigden echter niet. Secundaire uitkomstmaten werden tussen de gerandomiseerde groepen vergeleken met een superioriteitsprotocol en eventuele mogelijkheid van een type I-fout door meervoudige vergelijkingen. De resultaten moeten dus als exploratief geïnterpreteerd worden. Sensitiviteitsanalyses van de secundaire uitkomstmaten werden uitgevoerd per protocol.

### **Interpretatie van de resultaten**

De auteurs melden dat afwijkingen van de studieopzet in beide groepen voorkwamen: bij 29 patiënten werd ondanks een negatieve D-dimeertest beeldvorming toegepast (20 in de interventiegroep en 9 in de controlegroep) en bij 11 patiënten werd ondanks een positieve D-dimeertest geen beeldvorming toegepast (1 in de interventiegroep en 10 in de controlegroep). Ze menen dat de graad van contaminatie in deze studie zeer beperkt was, wat gedeeltelijk kan worden verklaard door de clusteropzet met een wash-outperiode. De veiligheid van de interventie werd gevalideerd bij de patiëntenpopulatie met een YEARS-score van nul. Er zijn echter nog onbekende factoren voor de subgroep van patiënten in de interventiegroep met een YEARS-score van nul en een D-dimeerspiegel boven de voor de leeftijd gecorrigeerde drempelwaarde maar onder 1 000 ng/ml. De bovengrens van het 95% BI van het faalpercentage voor deze groep bedroeg immers 5,36%, wat boven de vooraf bepaalde veiligheidsdrempel ligt. Dit kan te wijten zijn aan een gebrek aan power voor deze specifieke populatie. In deze subgroep was er geen enkel gemist longembolus. Het lijkt aangewezen om in de toekomst een studie specifiek met deze populatie uit te voeren.

Uit de studie blijkt dat het YEARS-algoritme met de PERC-regel en leeftijdsgecorrigeerde D-dimeren resulteert in een daling van het gebruik van CT-angiografie met een absoluut verschil van 10% tussen de 2 groepen. Een prospectieve cohortstudie van Van der Hulle uit 2017 liet een reductie van 14% zien (6). In de hier geanalyseerde studie hadden de patiënten ten minste één PERC-criterium, wat niet het geval was in de studie van Van der Hulle. De studie van Freund toont de waarde aan van een combinatie van de PERC-score en de YEARS-criteria. Er is echter een overlapping tussen de PERC- en de YEARS-criteria: hierdoor wordt het gewicht van sommige PERC-criteria versterkt door toepassing van YEARS na PERC (afwezigheid van zwelling van een onderste lidmaat en afwezigheid van hemoptoe) en kan het algemene klinische vermoeden van longembolus doorwegen op het aantal positieve PERC-criteria. Het lijkt erop dat een nieuw instrument, gebaseerd op een combinatie van PERC en YEARS, gecreëerd, getest en gevalideerd moet worden omdat, volgend op deze studie, spoedartsen voortaan twee tests achtereenvolgens zouden moeten uitvoeren. Is dat in de praktijk haalbaar?

Het criterium van de YEARS-score 'vermoeden dat longembolus de meest waarschijnlijke diagnose is' is een subjectief criterium en kan minder betrouwbaar lijken dan een objectieverbaar criterium. Een subjectieve beoordeling van de klinische waarschijnlijkheid van longembolus is echter betrouwbaar gebleken (5). Zoals in andere studies over dit onderwerp wordt het opleidingsniveau van de artsen die aan deze studie hebben deelgenomen, niet beschreven. Werden de patiënten gezien door beginnende stagiairs, zoals in de praktijk vaak het geval is, of door ervaren artsen? De extrapolatie van deze resultaten naar de eerstelijnszorg is ook twijfelachtig: hoe gaan de huisartsen om met het vermoeden dat longembolus de meest waarschijnlijke diagnose is? Deze studie

kan waarschijnlijk niet worden geëxtrapoleerd naar een andere omgeving dan de spoedeisende hulp want in de huisartsengeneeskunde is de presentatie anders en is de a-prioriwaarschijnlijkheid veel lager. Het hoofddoel van een strategie voor de diagnose van longembolie is te voorkomen dat longembolen gemist worden. Vermindering van de behoefte aan aanvullend onderzoek, meestal CT-angiografie, en vermindering van het totale verbruik van middelen, waaronder de tijd die op de spoed wordt doorgebracht, is hierbij van bijkomend belang. De combinatie van de PERC-score en de YEARS-criteria, samen met de bepaling van een aan de leeftijd aangepaste D-dimeerdrempel, maakt het mogelijk een longembool met een hoge mate van veiligheid uit te sluiten bij patiënten die zich met een suggestief klinisch beeld aanmelden. Dit kan snel worden uitgevoerd op spoedafdelingen en is gemakkelijk te interpreteren. Het lijkt ons dat dit ook haalbaar is voor de huisarts wanneer hij wordt geconfronteerd met een patiënt met een teken dat op longembolie wijst, maar die een ziekenhuisopname absoluut weigert. Op een spoedgevallendienst vertraagt dit proces evenmin het positieve diagnostische proces, waarvan beeldvorming het positieve zwaartepunt blijft. Evenmin leidt deze aanpak a priori tot een onnodige verlenging van de behandelingstijd van de patiënt op de spoed. De haalbaarheid ervan in de huisartsenpraktijk moet verder in detail bestudeerd worden. Wat zou de ideale coördinatie zijn tussen de eerste- en tweedelijnszorg in geval van een vermoeden van een diagnose van longembolie? Deze studie was niet bedoeld om deze vraag te beantwoorden, maar zij is het onderzoeken waard.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Ebpracticenet bevestigt het belang van het YEARS-algoritme om, zonder verhoogd risico, beeldvorming bij de initiële diagnose van longembool te vermijden (7). Het ESC beveelt aan dat de diagnostische strategie gebaseerd moet zijn op klinische waarschijnlijkheid, beoordeeld op grond van een klinisch oordeel of een gevalideerde predictieregel (I A) (8). Meting van plasma-D-dimeren, bij voorkeur met een zeer gevoelige test, wordt aanbevolen bij patiënten in de ambulante/spoedeisende hulp met een lage of gemiddelde klinische waarschijnlijkheid of bij patiënten bij wie het onwaarschijnlijk is dat zij een longembool hebben teneinde de noodzaak van onnodige beeldvorming en bestraling te verminderen (I A). Als alternatief voor een vaste drempelwaarde voor D-dimeren moet een negatieve D-dimeertest met een voor leeftijd gecorrigeerde drempelwaarde (leeftijd x10 mg/l, bij patiënten >50 jaar) overwogen worden om een longembool uit te sluiten bij patiënten met een lage of gemiddelde klinische waarschijnlijkheid of bij patiënten bij wie het onwaarschijnlijk is dat zij een longembool hebben (IIa B).

## **Besluit van Minerva**

Deze Europese publicatie is een clustergerandomiseerd cross-over studie van goede methodologische kwaliteit. Hieruit blijkt de non-inferioriteit voor het risico van diagnostisch falen in termen van trombo-embolische gebeurtenissen op 3 maanden van de YEARS-regel in combinatie met het gebruik van de leeftijdsgecorrigeerde D-dimeerdrempel bij patiënten met ten minste één positief item van de PERC-regel, in vergelijking met de conventionele strategie om een longembool op de spoeddienst uit te sluiten. De vermindering van het gebruik van CT-angiografie wordt eveneens bevestigd.

**Referenties:** zie website

# Farmacotherapie bij obesitas en overgewicht: een netwerkmeta-analyse om te vergeten

## Referentie

Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2022;399:259-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01640-8

## Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ;  
Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB  
Geen belangenconflict met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat zijn de effecten van medicatie, naast leefstijlveranderingen bij volwassenen met overgewicht en obesitas, in termen van gewichtsverlies en veiligheid?

## Achtergrond

Obesitas is een chronische ziekte en een wereldwijde uitdaging voor de volksgezondheid. Ze wordt in verband gebracht met complicaties, zoals type 2-diabetes, hart- en vaatziekten, niet-alcoholische leversteatose, depressie of kanker, en verminderde levensverwachting. Hoewel ingrijpen in de leefstijl (dieet en lichaamsbeweging) de hoeksteen is van gewichtsbeheersing, is het moeilijk om gewichtsverlies op lange termijn vol te houden. Farmacotherapie is beperkt effectief gebleken, zoals in 2008 gerapporteerd door Minerva (1,2). Recentelijk is in verschillende studies belangstelling getoond voor GLP-1 (glucagon-like peptide-1) agonisten, zoals semaglutide (3,4) of liraglutide (5,6). Een Chinese systematische review analyseerde de literatuur over farmacotherapie voor obesitas en overgewicht (7).

## Samenvatting

Systematische review met netwerkmeta-analyses

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Embase (met het OVID-platform), Cochrane Library (CENTRAL).

### Geselecteerde studies

- gerandomiseerde studies die een verandering van de leefstijl en een geneesmiddel om het gewicht te verminderen vergelijken met een verandering van de leefstijl alleen (met of zonder placebo) of met een ander werkzaam geneesmiddel; de absolute of relatieve gewichtsverandering moet worden gerapporteerd en de studie moet ten minste 12 weken duren; de studie moet in het Engels zijn gepubliceerd.

### Bestudeerde populatie

- patiënten uit 132 in aanmerking komende studies, die in totaal 48209 volwassenen includeerden, met een mediane leeftijd van 47 jaar, een mediane verhouding van 76% vrouwen, een mediane BMI van 35,3 kg/m<sup>2</sup> en een mediane follow-up van 24 weken.

## Uitkomstmaten

- primaire uitkomstmaten: procentuele verandering in lichaamsgewicht vanaf de uitgangswaarde tot het einde van de follow-up; aandeel deelnemers met een gewichtsverlies van 5% of meer; aandeel deelnemers die ongewenste effecten rapporteren leidend tot het staken van de behandeling, gewichtstoename na het staken van de behandeling en verandering in de score voor levenskwaliteit.
- secundaire uitkomstmaten: totaal aantal gastro-intestinale gebeurtenissen, aantal ernstige gastro-intestinale gebeurtenissen, verandering in lichaamsbeeldscore en verandering in

depressie- en angstsymptoomscores; verandering in absoluut lichaamsgewicht van uitgangswaarde tot einde follow-up; verandering in geglyceerd hemoglobine (HbA1c), LDL-cholesterol en systolische bloeddruk.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
  - gewichtsverlies: met uitzondering van levocarnitine verminderden alle onderzochte geneesmiddelen het lichaamsgewicht in vergelijking met een verandering van de leefstijl alleen
  - gewichtsverlies door medicatie (in volgorde van effectiviteit) in vergelijking met een verandering van de leefstijl alleen:
    - topiramaat (odds ratio [OR] van gewichtsvermindering  $\geq 5\%$  van 8,02 met 95% BI van 5,24 tot 12,27; gemiddeld verschil [MD] in procentuele verandering van lichaamsgewicht van -7,98 kg met 95% BI van -9,27 tot -6,69)
    - GLP-1-receptoragonisten (OR 6,33 met 95% BI van 5,00 tot 8,00; MD van procentuele verandering van lichaamsgewicht van -5,79 kg met 95% BI van -6,34 tot -5,25)
  - ongewenste effecten die leidden tot stopzetting van de behandeling (107 studies met 43 353 deelnemers):
    - naltrexon-bupropion: OR van 2,69 met 95% BI van 2,10 tot 3,44
    - phentermine-topiramaat: OR van 2,40 met 95% BI van 1,68 tot 3,44
    - GLP-1-receptoragonisten: OR van 2,22 met 95% BI van 1,74 tot 2,84
    - orlistat: OR van 1,71 met 95% BI van 1,42 tot 2,05
  - effect op de levenskwaliteit (15 studies met 15 742 volwassenen): verbeterd met de beoordeelde geneesmiddelen (phentermine-topiramaat, naltrexon-bupropion, GLP-1-receptoragonisten), behalve voor orlistat
- secundaire uitkomstmaten:
  - totaal aantal gastro-intestinale gebeurtenissen (95 studies met 43 015 deelnemers): waaronder naltrexon-bupropion, GLP-1-receptoragonisten, metformine en orlistat met het grootste risico
  - depressie (zeven studies met 2 498 deelnemers): geen statistisch significante verbetering van de scores op depressiesymptomen
  - verandering in HbA1c (47 studies met 21226 volwassenen): significante verlaging door GLP-1-receptoragonisten
  - verandering in LDL-cholesterol (72 studies met 22 756 patiënten): significante daling met orlistat
  - verandering in systolische bloeddruk (56 studies met 29 939 volwassenen): meeste verlaging met fentermine-topiramaat en GLP-1-receptoragonisten
  - post-hocanalyse: semaglutide (GLP-1-receptoragonist) toonde significant grotere voordelen dan de andere geneesmiddelen met een vergelijkbaar risico van ongewenste effecten als de andere geneesmiddelen, zowel voor gewichtsverlies van 5% of meer (OR 9,82 met 95% BI van 7,09 tot 13,61) als procentuele verandering in lichaamsgewicht (MD van -11,40 kg met 95% BI van -12,51 tot -10,29).

## Besluit van de auteurs

Bij volwassenen met overgewicht en obesitas zijn fentermine-topiramaat en GLP-1 receptoragonisten de meest effectieve geneesmiddelen voor gewichtsverlies gebleken; van de GLP-1 agonisten is semaglutide wellicht het meest effectief.

## Financiering van de studie en belangenconflicten van de auteurs

Studie gefinancierd door het "Project for Disciplines of Excellence" (West China Hospital, Sichuan University).



## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De systematische review werd uitgevoerd volgens de regels van PRISMA en PROSPERO met een geregistreerde studieopzet. Wegens de heterogeniteit werd de netwerkmeta-analyse uitgevoerd met behulp van random-effects-modellen. In een netwerkmeta-analyse worden de gegevens van directe en indirecte vergelijkingen samengevoegd. De gerapporteerde resultaten zijn derhalve niet het resultaat van een rechtstreekse vergelijking alleen. Het bewijsniveau beoordeelde men aan de hand van de GRADE-benadering. Het risico van bias werd bepaald met het ROB-2-instrument voor gerandomiseerde studies. Er werd een hoog risico van bias vastgesteld, voornamelijk wat betreft afwijkingen van geplande interventies en ontbrekende uitkomstgegevens. Voor ongewenste effecten is een hoog risico van bias op het vlak van de uitkomstmeting vastgesteld. Voor gewichtsverlies en het staken van de behandeling wegens ongewenste effecten en spijsverteringsstoornissen was er voor slechts enkele geneesmiddelen een hoog of gemiddeld bewijskrachtniveau. De resultaten voor de andere uitkomstmaten gingen meestal gepaard met een laag bewijsniveau. Een andere belangrijke bias is dat alleen in het Engels gepubliceerde literatuur in aanmerking kwam. Zo wordt benfluorex genegeerd, zelfs in de bespreking (8). We moeten erop wijzen dat de identificatie van ernstige ongewenste effecten niet uitsluitend op gerandomiseerde studies mag worden gebaseerd.

### Beoordeling van de resultaten

Voor de auteurs leverde deze netwerkmeta-analyse, waarbij een groot aantal studies en deelnemers betrokken was, bewijs van hoge tot gemiddelde zekerheid dat phentermine-topiramaat en GLP-1-receptoragonisten (en in het bijzonder semaglutide) behoren tot de meest doeltreffende middelen voor gewichtsverlies bij zwaarlijvige patiënten. Deze Chinese meta-analyse is een aanvulling op een soortgelijke analyse door Amerikaanse auteurs van FDA-goedgekeurde geneesmiddelen (9). Voor de dagelijkse praktijk in Europa en België levert ze weinig nuttige informatie op, behalve het gebrek aan gegevens over gewichtsverlies op lange termijn en het bestaan van frequente en potentieel belangrijke ongewenste effecten die tot stopzetting van de behandeling kunnen leiden.

Voor fentermine-topiramaat, een combinatie op basis van amfetamine, is in de Europese Unie geen vergunning voor het in de handel brengen verleend (10). Dit geneesmiddel doet denken aan benfluorex en het schandaal dat bekend is onder de handelsnaam Mediator, een probleem dat in de Chinese systematische review wordt genegeerd, hetgeen een belangrijke bias betekent. In België zijn alleen orlistat, naltrexon-bupropion en liraglutide goedgekeurd. De eerste twee kunnen worden beschouwd als geneesmiddelen die ontraden moeten worden wegens hun gebrek aan werkzaamheid op lange termijn en hun toxiciteit (11). Wat de GLP-1-receptoragonisten betreft, is alleen liraglutide goedgekeurd. Minerva heeft onlangs besloten dat er onvoldoende bewijs is om het gebruik ervan voor deze indicatie in de dagelijkse praktijk aan te bevelen (5,6).

### Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Europese aanbevelingen, onlangs geciteerd in Minerva, streven naar een vermindering van het aantal zwaarlijvigen met ten minste 5% (3,4). De eerstelijnsbehandeling is een caloriearm dieet in combinatie met lichaamsbeweging. Geneesmiddelen waarvan niet is aangetoond dat zij een blijvend effect hebben op gewichtsverlies, kunnen alleen een plaats hebben als het dieet mislukt (11). Bariatrische chirurgie kan ook worden overwogen. De Franse Hoge Gezondheidsautoriteit heeft zopas haar aanbevelingen voor de behandeling van obesitas gepubliceerd met een duidelijke nadruk op GLP-1-receptoragonisten: "Bij mislukking van een goed uitgevoerde voedingsinterventie (<5% gewichtsverlies na zes maanden), met name op vlak van eetgedrag, en met de betrokkenheid van de patiënt, kan begonnen worden met een behandeling met een GLP-1-analoog. Deze moet echter een vergunning hebben voor de indicatie obesitas bij patiënten met obesitas die vallen onder de niveaus 2 en 3 (12). Het kan onmiddellijk worden voorgeschreven aan patiënten bij wie obesitas de autonomie in gevaar brengt of met orgaanfunctiestoornissen en bij wie veranderingen in de leefstijl moeilijk zijn. In België is alleen liraglutide als GLP-1-analoog toegestaan (13).

## Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse concludeert dat bij volwassenen met overgewicht en obesitas fentermine-topiramaat en GLP-1-receptoragonisten de meest effectieve geneesmiddelen voor gewichtsverlies blijken te zijn; van de GLP-1-agonisten is semaglutide wellicht het meest effectief. Voor Minerva vertoont deze studie te veel bias om praktische implicaties te hebben. Ze is vooral gericht op de FDA en gaat voorbij aan EMA en een zeer belangrijk deel van de Europese literatuur over toxiciteit van geneesmiddelen.

### Referenties

1. Donders J, Poelman T. Effect op lange termijn van een medicamenteuze behandeling van obesitas en overgewicht. *Minerva* 2008;8(7):104-5.
2. Rucker D, Padwal R, Li SK. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-9. DOI: 10.1136/bmj.39385.413113.25
3. Sculier JP. Semaglutide, een GLP-1-analoog, zorgt in combinatie met dieetmaatregelen en lichaamsbeweging voor een aanzienlijke gewichtsvermindering na een jaar behandeling bij volwassenen met overgewicht of obesitas zonder diabetes mellitus. *Minerva* 2021;20(9):114-7.
4. Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183
5. Vanhaeverbeek M. Gewild gewichtsverlies behouden met een oefenprogramma, liraglutide of een combinatie van beide? *Minerva* 2022;21(5):108-11.
6. Lundgren JR, Janus C, Jensen SB, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med* 2021;384:1719-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2028198
7. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2022;399:259-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01640-8
8. Yerly P, Vachiéry JL. Anorexigènes et maladies cardiovasculaires : les liaisons dangereuses. *Réanimation* 2011;20:424-35. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s13546-011-0301-8> (website geraadpleegd op 3/07/2022)
9. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;315:2424-34. DOI: 10.1001/jama.2016.7602
10. Prescrire Rédaction. Trop de risques avec l'association topiramate + phentermine : pas autorisée dans l'Union européenne. *Rev Prescrire* 2013;33:737.
11. Prescrire Rédaction. Médicaments à écarter pour mieux soigner : bilan 2022 : diabétologie - nutrition. *Rev Prescrire* 2021;41:490-1.
12. Haute Autorité de Santé. Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux. Partie I : Prise en charge médicale 2022. Available at: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369\\_argumentaire\\_obesite\\_2e\\_3e\\_niveaux\\_preparation\\_mel\\_v4\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_argumentaire_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.pdf)
13. Obesitas: Obesitas bij volwassenen. Transparantiefiche. BCFI 2018. Available at: <https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/83/summary>

# Geen wijzigingen in de aanbevelingen inzake langdurige macrolidenbehandeling bij symptomatisch astma ondanks adequate onderhoudsbehandeling met inhalatietherapie

## Referentie

Undela K, Goldsmith L, Kew KM, Ferrara G. Macrolides versus placebo for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2021, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD002997.pub5

## Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ;  
Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB  
Geen belangenconflict met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat zijn de effecten van macroliden versus placebo in de behandeling van symptomatisch astma ondanks adequate onderhoudsbehandeling met inhalatietherapie?

## Achtergrond

Op basis van de destijds beschikbare literatuur, in 2017, beval de jury van de consensusconferentie van het RIZIV over het rationele gebruik van geneesmiddelen bij de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene het langdurige gebruik van macroliden bij de behandeling van astma niet aan (1). Aangezien chronisch gebruik van antibiotica de ontwikkeling van bacteriële resistentie bevordert en astma een veel voorkomende aandoening is, werd een restrictief gebruik van azithromycine bij astmapatiënten aanbevolen. In 2018 analyseerde Minerva een gerandomiseerde studie, bekend onder de naam AMAZES, die de werkzaamheid van azithromycine heeft geëvalueerd op vlak van exacerbaties en kwaliteit van leven bij symptomatisch astma (2,3). In deze studie, die een jaar duurde, zag men dankzij de toevoeging van azithromycine 500 mg driemaal per week een vermindering van het aantal exacerbaties bij symptomatische astmapatiënten die reeds onder behandeling waren met inhalatiecorticosteroïden en langwerkende bèta2-mimetica. De Cochrane Collaboration heeft een systematische review uitgevoerd naar deze potentiële indicatie voor macroliden, op basis van de resultaten van RCT's (4).

## Samenvatting

Systematische review van RCT's

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (OvidSP), Embase (OvidSP), PsycINFO (OvidSP), CINAHL (EBSCO), AMED (EBSCO) (Allied and Complementary Medicine), handmatig doorzoeken van de proceedings van grote congressen over respiratoire aandoeningen, Trials Register (Cochrane Airways Trials Register, US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform).

### Geselecteerde studies

- parallele en cross-over RCT's die macroliden als behandeling voor chronisch astma bij volwassenen en kinderen gedurende vier weken of langer vergeleken met placebo.

### Bestudeerde populatie

- 25 studies met in totaal 1 973 patiënten kwamen in aanmerking, waarvan 4 bij pediatrie populaties en de rest bij volwassenen (gemiddelde leeftijd 21-61 jaar).

## Uitkomstmaten

- primaire eindpunten:
  - exacerbaties met nood aan hospitalisatie
  - ernstige exacerbaties (gedefinieerd als een dringend bezoek aan de spoedgevallenafdeling of een kortdurende behandeling met systemische corticosteroiden, of beide)
  - astmasymptomen, controle en scores betreffende levenskwaliteit
  - extra nood aan astmamedicatie
  - longfunctie, inclusief expiratoire piekstroom (PEF) 's morgens en 's avonds en eensecondewaarde (FEV1)
  - niet-specifieke bronchiale hyperreactiviteit (met histamine of methacholine)
  - laagst getolereerde dosis orale corticosteroiden (bij mensen die van meet af aan orale corticosteroiden nodig hadden)
- secundaire eindpunten:
  - aantal en soort ernstige ongewenste effecten (mortaliteit inbegrepen)
  - aantal studiedrop-outs
  - aantal eosinofielen in perifere bloedstalen, sputumstalen of beide
  - metingen van eosinofiele kationische proteïnen (ECP) in serum en sputum.

## Resultaten

- alle resultaten worden gerapporteerd ten opzichte van placebo
- primaire eindpunten :
  - exacerbaties met nood aan hospitalisatie (2 studies, 529 patiënten): OR 0,47 met 95% BI van 0,20 tot 1,12,  $I^2=0\%$
  - ernstige exacerbaties: (4 studies, 640 patiënten): ARV van 0,65 met 95% BI van 0,53 tot 0,80;  $I^2=37\%$
  - astmasymptomen, controle en scores betreffende levenskwaliteit:
    - symptomen (4 studies, 156 patiënten): gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) van -0,46 met 95% BI van -0,81 tot -0,11;  $I^2=70\%$
    - astmacontrole (5 studies, 773 patiënten): SMD van -0,17 met 95% BI van -0,31 tot -0,03;  $I^2=35\%$
    - kwaliteit van leven (AQLQ-score) (6 studies, 802 patiënten): gemiddeld verschil (MD) van 0,24 met 95% BI van 0,12 tot 0,35;  $I^2=55\%$
  - extra nood aan astmamedicatie (4 studies, 314 patiënten) : MD -0,43 puffs per dag met een 95% BI van -0,81 tot -0,04;  $I^2=0\%$
  - longfunctie:
    - PEF ochtend (4 studies 289 patiënten): MD van 1,60 l/minuut met een 95% BI van -10,35 tot 13,56;  $I^2=0\%$ .
    - PEF avond (3 studies, 212 patiënten): MD van 1,00 l/minuut met 95% BI van -13,65 tot 15,65;  $I^2=0\%$ .
    - FEV1 (10 studies, 1 046 patiënten): MD van 0,04 l/minuut met 95% BI van 0 tot 0,008;  $I^2=66\%$
  - niet-specifieke bronchiale hyperreactiviteit (9 studies): niet meta-analyseerbaar
  - laagste getolereerde dosis orale corticosteroiden (2 studies): niet meta-analyseerbaar
- secundaire eindpunten
  - aantal en type ernstige ongewenste gebeurtenissen (8 studies, 854 patiënten: OR 0,80 met 95% BI van 0,49 tot 1,31;  $I^2=41\%$ ; geen sterfgevallen gemeld
  - aantal studiedrop-outs (10 studies, 984 patiënten): OR 1,06 met 95% BI van 0,76 tot 1,48;  $I^2=0\%$
  - aantal eosinofielen in stalen: niet opgenomen in de meta-analyse wegens heterogeniteit
  - ECP-metingen (2 studies, 62 patiënten)

- serum: MD van -12,07 met 95% BI van -14,90 tot -9,24;  $I^2=0\%$
- sputum: MD van -1,3 met 95% BI van -1,69 tot -1,01;  $I^2=0\%$ .

### **Besluit van de auteurs**

Bestaande gegevens wijzen op een effect van macroliden versus placebo op het aantal exacerbaties met nood aan hospitalisatie. Macroliden reduceren waarschijnlijk ernstige exacerbaties (met nood aan een bezoek aan de spoedafdeling en/of behandeling met systemische corticosteroiden) en mogelijk ook de symptomen. Andere voor- of nadelen kunnen echter niet worden uitgesloten omdat het bewijs van zeer lage kwaliteit is als gevolg van de heterogeniteit op vlak van patiënten en interventies, de onnauwkeurigheid en de rapporteringsbias. De resultaten waren hoofdzakelijk afkomstig van een goed opgezette gerandomiseerde studie met een representatieve patiëntenpopulatie, en geven aan dat azithromycine het aantal exacerbaties kan verminderen en de symptoomscores bij ernstige astma kan verbeteren.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Een van de auteurs meldt belangenvermenging met de farmaceutische industrie.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

De systematische review werd uitgevoerd overeenkomstig het Cochrane Collaboration Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Er is gezocht naar studies in alle talen, waaronder het Chinees. Het niveau van bewijskracht werd beoordeeld aan de hand van de GRADE-methodologie. Het risico van bias werd beoordeeld op 7 domeinen: ‘random sequence generation’ voor de randomisatie, ‘allocation concealment’, blinding van deelnemers en personeel, blinding van de effectbeoordelaars, onvolledige resultaten, selectieve rapportage van de resultaten, andere vormen van bias. De auteurs rapporteren aanzienlijke onzekerheid wat betreft de manier waarop de meeste studies zijn beschreven en de mate waarin ze de gegevens over selectiebias, blinding van de beoordeling van de resultaten, attrition bias, onvolledige en selectieve rapportering van de resultaten weergeven. De auteurs merkten aan de hand van de  $I^2$ -test bovendien op dat de meta-analyses vaak heterogeniteit vertoonden. In geval van meer dan 30% heterogeniteit voerden ze sensitiviteitsanalyses uit met behulp van een random-effectsmodel. Meta-analyses werden alleen uitgevoerd als ze, rekening houdend met het aantal patiënten en gebeurtenissen, valide werden beschouwd. Ondanks het feit dat de resultaten niet van goede kwaliteit zijn wegens de kleine studieomvang, de sterk uiteenlopende doelstellingen, de inconsistente randomisatiemethode (22 parallelle en 3 cross-over studies), de verschillende onderzochte macroliden en de inclusie van verschillende soorten astma, is de methodologie van de systematische review uitstekend.

### **Evaluatie van de resultaten**

De meta-analyse met bewijs van matige zekerheid suggereert, zonder statistische significantie te bereiken, dat macroliden waarschijnlijk leiden tot een matige vermindering van exacerbaties met nood aan hospitalisatie. Dit resultaat is gebaseerd op 2 studies, waarvan de enige grote studie van de 25, de zogenaamde AMAZES-studie, vroeger al door Minerva geanalyseerd (2,3). We merken op dat deze studie volgens de Cochrane-review een hoog risico van attrition bias vertoont. Macroliden verminderen waarschijnlijk ook de exacerbaties met nood aan bezoek aan een spoedgevallendienst en/of nood aan een behandeling met systemische corticosteroiden (matige zekerheid van bewijs), de symptomen (zeer lage zekerheid van bewijs). Ze kunnen resulteren in een kleine verbetering van de levenskwaliteit (zeer lage zekerheid van bewijs), een klein effect hebben op de vermindering van de behoefte aan noodmedicatie (lage zekerheid van bewijs) en de FEV1 verhogen, maar tot een voor de patiënt niet merkbaar niveau (lage zekerheid van bewijs). Er was geen bewijs voor een verschil in ernstige ongewenste gebeurtenissen, maar de rapportering van specifieke ongewenste gebeurtenissen was in de studies te inconsistent voor een zinvolle meta-analyse.

Deze resultaten leveren dus onvoldoende bewijs om onze praktijk te veranderen. De auteurs bespreken de problematiek van studies in een domein waar de kwaliteit aanzienlijk moet verbeteren als we onze kennis willen verbeteren. We wijzen erop dat de review, bij gebrek aan gegevens, geen antwoord kan geven op het risico van toegenomen antibioticaresistentie door het wijdverbreide gebruik van macroliden bij een aandoening die zeer vaak voorkomt.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De consensusvergadering van het RIZIV van 2017 beveelt het langdurige gebruik van macroliden niet aan (1). De British Thoracic Society beveelt het voorschrijven ervan aan op basis van de AMAZES-studie: behandeling met orale macroliden kan worden overwogen om de frequentie van exacerbaties te verminderen bij volwassenen (50-70 jaar) met aanhoudende symptomen ondanks >80% therapietrouw voor hooggedoseerde inhalatiecorticosteroiden (>800 µg/dag) en met ten minste één exacerbatie met nood aan orale corticosteroiden in het voorgaande jaar. Azithromycine moet gedurende ten minste 6-12 maanden worden gegeven om het effect op de vermindering van exacerbaties te kunnen beoordelen. De Société de Pneumologie de Langue Française gaat in haar bijgewerkte richtlijnen van 2021 niet specifiek in op deze kwestie (5). Het Global Initiative for Asthma (GINA) stelt in 2022 matige doses azithromycine voor bij ernstige astma (6).

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review concludeert dat het bestaande bewijs erop wijst dat bij ernstig astma macroliden in vergelijking met placebo een effect hebben op het aantal exacerbaties met nood aan hospitalisatie. Macroliden verminderen waarschijnlijk ernstige exacerbaties en mogelijk ook de symptomen. Andere voor- of nadelen kunnen echter niet worden uitgesloten omdat het bewijs van zeer lage kwaliteit is als gevolg van de heterogeniteit op vlak van patiënten en interventies, de onnauwkeurigheid en de rapporteringsbias. De resultaten waren voornamelijk afkomstig van één goed opgezette RCT met voldoende power. Het laatste besluit van Minerva, gepubliceerd in 2018 moet op basis van deze studie dus niet veranderen: *“de clinicus [zou] dit type behandeling moeten voorbehouden – na de andere alternatieven te hebben afgewogen – voor patiënten met symptomatisch astma ondanks behandeling met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta-2-mimetica en bij wie een poging met tiotropium geen uitweg gaf”*.

### **Referenties**

1. RIZIV. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene. Consensusvergadering 11 mei 2017. Juryrapport. Volledige (lange) tekst. Beschikbaar op: [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20170511.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20170511.pdf)
2. Van Meerhaeghe A. Effectiviteit van azithromycine op vlak van exacerbaties en levenskwaliteit bij ongecontroleerd astma ondanks een onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta-2-mimetica? Minerva Duiding 15/11/2018.
3. Gibson PG, Yang IA, Uham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659-68. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3
4. Undela K, Goldsmith L, Kew KM, Ferrara G. Macrolides versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD002997.pub5
5. Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, et al. Mise à jour des recommandations 2021 pour la prise en charge et le suivi des patients adultes asthmatiques sous l'égide de la Société française de pneumologie ((SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). Version longue. *Rev Mal Respir* 2021;38:1048-83.
6. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019;53:1901046. Available at: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.01046-2019>

# Werkzaamheid van computergestuurde cognitieve gedragstherapie als aanvulling op standaardzorg bij depressie bij volwassenen?

## Referentie

Wright JH, Owen J, Eells TD, et al. Effect of computer-assisted cognitive behavior therapy vs usual care on depression among adults in primary care: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2022;5:e2146716. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46716

## Duiding

Jean-Marc Feron, CAMG UCLouvain  
Geen belangenconflict met het onderwerp.

## Klinische vraag

Hoe werkzaam is computergestuurde cognitieve gedragstherapie in combinatie met standaardzorg in vergelijking met standaardzorg alleen, bij volwassen patiënten met depressie gerekruteerd in een eerstelijnszorgsetting?

## Achtergrond

Depressie komt vaak voor en kan zeer invaliderend zijn. De aandoening kent vele gezichten en gradaties van ernst. De paradox in de aanpak ervan is dat een actieve mobilisatie vereist is van een patiënt die zich ontredderd voelt en geen innerlijke vermogens heeft (1). Naast medicamenteuze behandelingen, die doeltreffend zijn bij matige tot ernstige vormen (2), zijn psychotherapie (3,4) en in het bijzonder cognitieve gedragstherapie (CGT) (5,6) uitgebreid onderzocht. CGT helpt patiënten uit hun cirkel van negatieve gedachten te komen en toont een zekere, maar niet-exclusieve werkzaamheid (7,8). Rekening houden met de voorkeuren van de patiënt verhoogt de kans op succes (9,10). Er zijn inderdaad veel weerstanden en barrières voor psychotherapie, zowel praktische als emotionele (11). Om de werkzaamheid en toegankelijkheid van CGT te verbeteren, werd een computergestuurd CGT-programma ontwikkeld. Dit programma toont een gelijkwaardige werkzaamheid (12,13), vooral wanneer gecombineerd met menselijke ondersteuning (14). Echter, tot nu toe onderzochten weinig studies het programma in een eerstelijnssetting en bij sociaal kwetsbare patiënten (15).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- volwassen patiënten werden gerekruteerd via een huisartsenpraktijk aan de Universiteit van Louisville (Kentucky) en moesten een depressiescore hoger dan of gelijk aan 10/27 hebben op de Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) (16,17) (cut-off voor matige tot ernstige depressie)
- volgende patiënten werden geëxcludeerd: patiënten met een PHQ-9 score <10, hoog suïcidaal risico, ernstige ziekte die computergestuurde CGT onmogelijk zou maken, dementie of een andere hersenaandoening, of een diagnose van psychose of bipolaire stoornis (Mini International Diagnostic Interview); het exclusiecriteria 'gebrekkige leesvaardigheden' werd toegepast in de eerste 6 maanden van de rekrutering en daarna achterwege gelaten; de indicatoren van het sociaaleconomisch niveau van de geïncludeerde patiënten (inkomen, etniciteit, opleiding) werden geregistreerd.

### Studieprotocol

- de interventie bestond uit computergestuurde cognitieve gedragstherapie (9 sessies van het programma 'Good Day Ahead') in combinatie met ondersteuning door een psycholoog op afstand (12 telefonische sessies, gemiddeld 20 minuten per sessie); het programma duurde 12 weken en omvatte ook standaardzorg ('add-on treatment')
- patiënten in de vergelijkingsarm kregen alleen standaardzorg, buiten de controle van de studie, maar hun interventies (medicatie en/of psychotherapie) werden wel geregistreerd.

## **Uitkomstmeting**

- primair eindpunt: werkzaamheid beoordeeld via de PHQ-9
- secundaire eindpunten: negatieve gedachten beoordeeld aan de hand van de ‘Automatic Thoughts Questionnaire’, de ‘General Anxiety Disorder-7’ en levenskwaliteit beoordeeld met de ‘Satisfaction With Life Scale’; al deze eindpunten werden beoordeeld op vier momenten (voor de interventie, 12 weken na de interventie, tijdens de follow-up op 3 maanden en 6 maanden na de interventie)
- de gerandomiseerde klinische studie werd geanalyseerd volgens intention-to-treat en gerapporteerd volgens de CONSORT-criteria (18).

## **Resultaten**

- de uiteindelijk gerekruteerde steekproef (175 deelnemers) was overwegend vrouwelijk (147 vrouwen, 84,5%); het uitvalspercentage bedroeg 22,1% in de interventiegroep (21 patiënten) en 30% in de controlegroep (24 patiënten)
- uit de resultaten bleek dat computergestuurde CGT in combinatie met standaardzorg leidde tot een significante verbetering van de PHQ-9-scores:
  - aan het einde van de interventie (gemiddeld verschil van -2,5 met 95% BI van -4,5 tot -0,8),
  - na 3 maanden follow-up (gemiddeld verschil van -2,3 met een 95% BI van -4,5 tot -0,8)
  - na 6 maanden follow-up (gemiddeld verschil van -3,2 met een 95% BI van -4,5 tot -0,8)
  - de behandelingsrespons (PHQ9-score verminderd met 50% pre→post) bedroeg 58,4% met een 95% BI van 46,4 tot 70,4% voor de CGT-computergestuurde arm versus 33,1% met een 95% BI van 20,7 tot 45,5% voor de controlegroep; d.w.z. een remissiepercentage van 27,3% (met een 95% BI van 16,4% tot 38,2%) voor de CGT- computergestuurde arm versus een remissiepercentage van 12,0% (met 95% BI van 3,3% tot 20,7%) voor de standaardzorg
- de resultaten voor de andere 3 secundaire eindpunten wijzen alle op een statistisch significante superioriteit van de interventie, met uitzondering van de GAD-7-test na 6 maanden follow-up ( $p=0,23$ )
- er werden ongewenste effecten waargenomen, maar er werd geen enkel ernstig interventiegerelateerd ongewenst effect gerapporteerd.

## **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat de interventie met computergestuurde CGT als aanvulling op standaardzorg, in vergelijking met standaardzorg alleen, superieur is voor depressieve symptomen bij patiënten in een eerstelijnssetting. Aangezien de onderzoekspopulatie bestond uit mensen met lage inkomens en zonder toegang tot het internet, en die doorgaans ondervetegenwoordigd of niet geïncludeerd zijn in vroegere studies over CGT, suggereren de resultaten dat deze behandelingsvorm aanvaardbaar en nuttig kan zijn in verschillende eerstelijnssettings. Verdere studies met grotere steekproeven zijn nodig om strategieën te bepalen die de werkzaamheid van CGT zouden kunnen verbeteren en om de mogelijke factoren die verband houden met de behandelingsresultaten te bestuderen.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Deze dubbelblinde gerandomiseerde klinische studie werd goed opgezet en volgt de CONSORT-regels (19). De in- en exclusiecriteria van patiënten zijn relevant, er gebeurde een praktische vergelijking en de eindpunten zijn gevalideerd op basis van bestaande instrumenten. De tool voor computerondersteuning werd elders gedocumenteerd en getest. Een gedetailleerde beschrijving ervan is even belangrijk als de interventie zelf, zodat zorgverleners begrijpen wat de patiënten aangeboden krijgen. De bedoeling van de ‘Cognitive Therapy: A Multimedia Learning Program’-software is niet om de essentiële kenmerken van de door een clinicus gegeven therapie te vervangen, zoals de relatie, de empathie of het klinisch oordeel (20). De programmeurs zijn afgestapt van het idee om gebruik te maken van ‘natuurlijke taal’ of ‘kunstmatige intelligentie’ waardoor computers menselijke therapeuten zouden simuleren. In plaats daarvan is het computerprogramma



geconcipieerd om de patiënt te laten kennismaken met behandelingsmethodes voor cognitieve gedragstherapie, om psycho-educatie te geven, het nut van zelfhulpoefeningen te versterken om de clinicus de ruimte te geven voor interventies die de empathie en de deskundigheid van een menselijke therapeut vereisen. Het programma omvat zes modules (Inleiding, Basisprincipes, Automatische gedachten veranderen, Overgaan tot actie, Patronen veranderen en Je progressie voortzetten) die de basisconcepten en procedures van de cognitieve therapie van Beck inhouden. De modules bevatten inleidingen en adviezen van een ervaren clinicus-verteller, video's van mensen (professionele acteurs en actrices) die cognitieve therapievaardigheden toepassen om met depressie of angst om te gaan, interactieve e-learnings en herhalingsvragen om te toetsen of men de inhoud van het programma beter begrijpt. De intentie was dus om een computerprogramma uit te bouwen dat gemakkelijk kan worden gebruikt door mensen zonder computerervaring en mensen met ernstige symptomen van depressie of angst. Deze gerandomiseerde klinische studie kent enkele beperkingen qua interne validiteit. Eerst en vooral met betrekking tot de exclusie, bij aanvang van de rekrutering, van deelnemers met onvoldoende lees- en schrijfvaardigheden. Nochtans was een van de doelstellingen van de studie om de haalbaarheid van CGT met ondersteuning te testen in een sociaal kwetsbare populatie. Deze rekruteringsbias werd in een later stadium wel gecorrigeerd. Ten tweede was de belangrijkste beperking de omvang van de steekproef, die kleiner was dan oorspronkelijk bedoeld (n=240) en niet volstond om meerdere studiearmen samen te stellen. We kunnen uit de resultaten van de studie niet afleiden wat van het computerprogramma, de begeleiding door de psycholoog of beide werkelijk werkzaam was. Andere beperkingen in de interne validiteit zijn de oververtegenwoordiging van vrouwen in de steekproef en het ontbreken van gegevens over de standaardzorg. We moeten op zijn minst kunnen veronderstellen dat die in beide studiearmen gelijkwaardig was.

### **Interpretatie van de resultaten**

Uiteindelijk blijft voor de clinicus de vraag wat de 'return of investment' is van dit type computergestuurde interventie, wetende dat psychologische ondersteuning een belangrijke component was van de interventie, dat de onderzoekers voor sommige deelnemers een laptop en internettoegang moesten verschaffen en dat het aantal voltooidde computersessies aan het eind van de 12 weken leek af te nemen. In ieder geval wijzen andere studies niet op enige superioriteit van computergestuurde CGT versus conventionele CGT (21,22). Ten slotte moeten we opmerken dat het gemiddelde verschil (mean difference) tussen 2,3 en 3,2 voor het primaire eindpunt (PHQ-9 score tussen 0 en 27) net de 10% haalt van een klinisch significant verschil.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De Domus Medica-richtlijn Depressie bevestigt dat CGT de therapie blijft met het beste bewijs van werkzaamheid bij matige tot ernstige depressie (2). Deze richtlijn wijst echter op een gebrek aan bewijs voor de werkzaamheid van CGT aangeboden via het internet. NICE vermeldt de instrumenten die beschikbaar zijn op het internet en wijst erop dat deze voldoende motivatie vereisen om werkzaam te zijn (wat ons terugbrengt naar de paradox aangehaald aan het begin van het artikel) (23). In de KCE-richtlijn van 2014 over de werkzaamheid van psychotherapie voor depressie bij volwassenen komen geen studies aan bod over computergestuurde CGT (24). Idem dito voor een systematische review van de Cochrane Collaboration naar de werkzaamheid van CGT (25).

## **Besluit van Minerva**

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie toont dat bij patiënten met matige tot ernstige depressie gerekruteerd in een eerstelijnssetting, computergestuurde cognitieve gedragstherapie als aanvulling op de standaardzorg werkzamer is dan standaardzorg alleen, met een globaal bescheiden effect. De methodologie van de studie overtuigt ons echter niet van de klinische meerwaarde van een computergestuurd programma ten opzichte van conventionele CGT.

## Referenties

1. Wright JH, Owen J, Eells TD, et al. Effect of computer-assisted cognitive behavior therapy vs usual care on depression among adults in primary care: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2146716. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46716
2. Declercq T, Habraken H, Van den Aemele H, et al. Depressie bij volwassenen 2017. *Domus Medica*. Url: <https://www.domusmedica.be/richtlijnen/depressie-bij-volwassenen>
3. Pieters G. Psychotherapie voor depressie in de eerste lijn? *Minerva* 2009;8(10):138-9.
4. Cuijpers P, van Straten A, van Schaik A, Andersson G. Psychological treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2009;59:e51-60. DOI : 10.3399/bjgp09X395139
5. Crismer A. Depressie resistent aan antidepressiva: cognitieve gedragstherapie toevoegen? *Minerva* 2013;12(7):86-7.
6. Wiles N, Thomas L, Abel A, et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBalT randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:375-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61552-9
7. Declercq T. Effectiviteit en kosteneffectiviteit van gedragsactivatie in vergelijking met cognitieve gedragstherapie. *Minerva Duiding* 15/05/2017.
8. Richards DA, Ekers D, McMillan D, et al. Cost and outcome of behavioural activation versus cognitive behavioural therapy for depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;388:871-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31140-0
9. Van Daele T. Psychotherapie effectief voor de behandeling van depressie in de eerste lijn? *Minerva Duiding* 15/07/2015.
10. Linde K, Sigterman K, Kriston L, et al. Effectiveness of psychological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2015;13:56-68. DOI: 10.1370/afm.1719
11. Mohr DC, Hart SL, Howard I, et al. Barriers to psychotherapy among depressed and nondepressed primary care patients. *Ann Behav Med* 2006;32:254-8. DOI: 10.1207/s15324796abm3203\_12
12. Karyotaki E, Riper H, Twisk J, et al. Efficacy of self-guided internet-based cognitive behavioral therapy in the treatment of depressive symptoms: a meta-analysis of individual participant data . *JAMA Psychiatry* 2017;74:351-9. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0044
13. Andersson G, Cuijpers P, Carlbring P, et al. Guided internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;13:288-95. DOI: 10.1002/wps.20151
14. Richards D, Thomas Richardson T. Computer-based psychological treatments for depression: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2012;32:329-42. DOI: 10.1016/j.cpr.2012.02.004
15. Wells MJ, Owen JJ, McCray LW, et al. Computer-assisted cognitive-behavior therapy for depression in primary care: systematic review and meta-analysis. *Prim Care Companion CNS Disord* 2018;20:17r02196. DOI: 10.4088/PCC.17r02196
16. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16:606-13. DOI: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x
17. Martin A, Rief W, Klaiberg A, Braehler E. Validity of the brief patient health questionnaire mood scale (PHQ-9) in the general population. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28:71-7. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2005.07.003
18. Url: <http://www.consort-statement.org/>
19. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332. DOI: 10.1136/bmj.c332
20. Wright JH, Wright AS, Salmon P, et al. Development and initial testing of a multimedia program for computer-assisted cognitive therapy. *Am J Psychother* 2002;56:76-86. DOI: 10.1176/appi.psychotherapy.2002.56.1.76
21. Thase ME, Wright JH, Eells TD, et al. Improving the efficiency of psychotherapy for depression: computer-assisted versus standard CBT. *Am J Psychiatry* 2018;175:242-50. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17010089
22. Wright JH, Wright AS, Albano AM, et al. Computer-assisted cognitive therapy for depression: maintaining efficacy while reducing therapist time. *Am J Psychiatry* 2005;162:1158-64. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.6.1158
23. Treatment for a new episode of less severe depression. In: National Institute for Health and Care Excellence. *Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222]* 2022.
24. Karyotaki E, Smit Y, Cuijpers P, et al. Majeure Depressie (bij volwassenen): doeltreffendheid op de lange termijn van psychotherapie, op zichzelf of in combinatie met antidepressiva. *Good Clinical Practice (GCP)*. Brussel. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Reports 230A.
25. Shinohara K, Honyashiki M, Imai H, et al. Behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD008696.pub2

# Preventie van recidief depressie: antidepressiva of sequentiële psychologische interventies?

## Referentie

Breedvelt J, Warren F, Segal Z, et al. Continuation of antidepressants vs sequential psychological interventions to prevent relapse in depression. An individual participant data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:868-75. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0823

## Duiding

Justine Diehl, médecin de santé publique et médecine sociale  
Geen belangenconflict met het onderwerp.

## Klinische vraag

Kunnen sequentiële mindfulness-based psychologische interventies (MBCT) tijdens het afbouwen van antidepressiva even effectief een recidief depressie voorkomen als de verderzetting van het antidepressivum aan een constante dosis op lange termijn?

## Achtergrond

Een recidief depressie is zeer frequent: ongeveer 50% na een eerste episode, 70% na een tweede en 90% na een derde (1). De term 'kindling' (naar de hypothese van RM. Post) wordt gebruikt om de kwetsbaarheid te beschrijven die toeneemt naarmate de episodische opstapelen, waarbij steeds kleinere triggers volstaan (2). Om dit fenomeen tegen te gaan, wordt gewoonlijk een langdurige behandeling met antidepressiva voorgeschreven. Dit is vandaag de dag de meest gebruikelijke strategie om herval te voorkomen ('hervalpreventie') (3).

Hoewel de termen 'herval' en 'recidief' vaak door elkaar worden gebruikt, is het interessant om even stil te staan bij de definitie. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen (1):

- herval: het opnieuw optreden van symptomen die aan alle criteria van een acute depressieve episode voldoen, en dit tijdens de remissiefase, dat wil zeggen, vóór het herstel; de term 'herstel' is trouwens nogal vaag, en slaat op de periode na zes tot negen maanden remissie
- recidief (of recidief-episode): een authentieke nieuwe episode die begint nadat de persoon als genezen is beschouwd, dat wil zeggen, na zes tot negen maanden remissie volgend op de vorige depressieve episode.

De auteurs lijken hier vooral te focussen op het laatste, recidief depressie, hoewel ze dat niet expliciet vermelden (4). Minerva heeft verschillende studies over dit onderwerp onder de loep genomen. In 2017 kwamen we op basis van een meta-analyse met individuele patiëntgegevens (waarvan de methodologie zeer vergelijkbaar is en de eerste 2 auteurs ook betrokken zijn bij deze nieuwe studie) tot het besluit dat "*mindfulness-based cognitieve therapie een waardevolle behandeling is om herval te voorkomen bij mensen die hersteld zijn van een depressie maar een hoog risico hebben om te hervallen*" (5,6). Ook in 2021 kwamen we tot het besluit dat "*bij patiënten met een verhoogd hervalrisico er geen verschil bestaat in het risico van herval wanneer het stoppen of afbouwen van medicatie gecombineerd wordt met verschillende vormen van psychotherapie*" (7,8).

Het hier onderzochte alternatief bestaat uit sequentiële psychologische interventies zoals MBCT (mindfulness-gebaseerde cognitieve therapie) of PCT (preventieve cognitieve therapie), gelijktijdig of secundair aan het afbouwen van antidepressiva. Het interessante aan deze studie is dat ze onderzocht welke patiënten baat zouden kunnen hebben bij elk van deze twee strategieën, vooral rekening houdend met factoren die mogelijk verband houden met het risico van recidief (4).

## Samenvatting

### Methodologie

Meta-analyse van individuele gegevens van deelnemers aan RCT's die deze twee benaderingen hebben vergeleken.

### *Geraadpleegde bronnen*

- databanken PubMed, Embase, PsycInfo, en Cochrane Library geraadpleegd op 23 januari 2021.

### *Geselecteerde studies en gegevensverzameling*

- van de 236 artikels die in aanmerking kwamen, werden er vier geselecteerd voor deze meta-analyse; de meeste werden geëxcludeerd wegens ontoereikende comparator of interventie (65), of andere redenen zoals studiepopulatie (49), uitkomsten (28) of studiedesign (20)
- de auteurs zochten naar studies met volwassenen van 18 tot 65 jaar, in volledige of gedeeltelijke remissie na een majeure depressieve episode, die een preventieve psychologische interventie tijdens het progressief afbouwen van een antidepressivum vergeleken met het behoud van het antidepressivum alleen
- de gegevens van de deelnemers (hun kenmerken) werden verzameld op basis van een vroeger literatuuronderzoek, en omvatten leeftijd op het moment van het onderzoek, leeftijd bij aanvang van de depressieve episode, relationele status, aantal geplande therapie sessies, geslacht, bestaan van een comorbide psychiatrische stoornis, opleidingsniveau, aantal maanden in remissie en aanwezigheid van restsymptomen van depressie gemeten met de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

### **Uitkomstmeting**

- het primaire eindpunt was het al dan niet optreden van een recidief na 15 maanden, en het tijdstip waarop dit optrad na een totale of gedeeltelijke remissie van de depressieve episode; dit eindpunt werd bepaald aan de hand van een klinische beoordeling (interview op basis van DSM-IV-criteria) op een geblindeerde manier door één beoordelaar; er werd voor 15 maanden gekozen omdat dit de follow-upduur was van de deelnemers in 4 studies (de andere 3 studies hadden een follow-upduur van 18 of 24 maanden en alleen de gegevens van de eerste 15 maanden werden geïntegreerd); patiënten van wie niet bekend was of ze een recidief hadden of op welk tijdstip zich dit voordeed, werden niet in de primaire analyse opgenomen
- bij ontbreken van meer dan 20% van de gegevens over dit eindpunt, werd een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd volgens 2 scenario's, het ene in het voordeel van de interventiegroep en het andere in het voordeel van de controlegroep.

### **Resultaten**

- in totaal werden de individuele gegevens van 714 deelnemers (gemiddelde leeftijd 49,2 jaar; 522 vrouwen) verzameld
- het 2-staps-random-effectsmodel vond geen significant verschil in tijd tot het begin van een recidief depressie tussen de psychologische interventie tijdens het afbouwen van het antidepressivum en het verderzetten van het antidepressivum alleen (HR 0,86 met 95% BI 0,60 tot 1,23)
- een jongere leeftijd bij aanvang van de majeure depressie (HR 0,98 met 95% BI 0,97 tot 0,99), een kortere remissieduur (HR 0,99 met 95% BI 0,98 tot 1,00) en hogere scores voor restsymptomen van de depressie bij aanvang van de studie (HR 1,07 met 95% BI 1,04 tot 1,10) werden in verband gebracht met een groter globaal risico van recidief depressie.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat, ongeacht de in de studies geïnccludeerde klinische factoren, sequentiële psychologische interventies tijdens en/of na de afbouw van het antidepressivum een doeltreffende strategie zijn om recidief depressie te voorkomen als alternatief voor een langdurig gebruik van antidepressiva. Ze voegen eraan toe dat deze resultaten zouden moeten worden gebruikt bij geïnformeerde gedeelde besluitvorming in de klinische praktijk.

## Studiefinanciering en belangenconflicten van de auteurs

De financiering werd mede mogelijk gemaakt door het “Alliance for Public Health–Research Alliance Fund” van het Rijksinstituut Volksgezondheid van Amsterdam; de hoofdauteur ontving tijdens de studie een subsidie van deze organisatie; een andere auteur kreeg tijdens de studie een beurs van het National Institute of Mental Health; de andere auteurs meldden bijdragen pro bono of verstrengelingen die geen verband houden met deze studie.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De gebruikte literatuurdatabanken en de gekozen methodologie zijn adequaat voor de onderzoeksvraag. De auteurs hebben de PRISMA 2020-aanbevelingen gevolgd. Vier aanbevolen databanken werden doorzocht en de zoekstrategie werd aangevuld op basis van relevante referenties; de in- en exclusiecriteria zijn goed gedefinieerd, evenals de trefwoorden van de zoekactie. Alleen Engels was toegestaan. De studies werden geselecteerd door vijf onderzoekers op basis van de titels en door twee onafhankelijke onderzoekers op basis van de abstracts. Een derde onderzoeker kwam tussenbeide in geval van meningsverschil.

De geselecteerde RCT's werden beoordeeld met de Cochrane risk of bias tool voor gerandomiseerd onderzoek versie 2 (RoB 2). De auteurs vonden 4 studies met bruikbare gegevens: 2 uit het Verenigd Koninkrijk, 1 uit Canada en 1 uit Nederland. De onafhankelijke uitkomstmetingen minimaliseren het risico van bias voor alle studies. De deelnemers en het personeel dat de interventie uitvoerde, waren niet geblindeerd, wat een hoog risico van bias vormt. Men zocht op basis van vroegere literatuur naar vooraf bepaalde sociaal-demografische en klinische kenmerken. Kenmerken van de deelnemers werden geïnccludeerd als ten minste 40% van de gegevens beschikbaar was in ten minste 3 studies. De auteurs includeerden 10 vooraf gedefinieerde sociaal-demografische en klinische kenmerken: leeftijd, leeftijd bij aanvang van de depressie, relationele status, aantal gevolgde therapie sessies, geslacht, aanwezigheid van een comorbide psychiatrische stoornis, aantal vroegere depressieve episoden, opleidingsniveau, maanden in remissie en restsymptomen van de depressie gemeten met de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). De hypothese werd bilateraal getoetst. Verrassend genoeg hebben de auteurs het in hun bespreking over een non-inferioriteitshypothese, maar we moeten vaststellen dat het protocol niet was gebaseerd op dit model. Ten slotte merken we op dat de laatst geciteerde auteur tevens de auteur is van een van de 4 geïnccludeerde studies, namelijk deze met het tweede grootste gewicht in de meta-analyse.

### Beoordeling van de studieresultaten

De gevonden resultaten tonen geen verschil in recidiefpercentages tussen patiënten die alleen met antidepressiva werden behandeld en patiënten bij wie werd beslist tot een geleidelijke afbouw van het antidepressivum gecombineerd met psychotherapie (MBCT of PCT). Deze nieuwe gegevens bevestigen die van vele vroegere studies, maar het belang van deze analyse ligt in het includeren van factoren die mogelijk geassocieerd zijn met een recidief depressie. Dit is namelijk het geval voor het aantal eerdere episoden en het belang van restsymptomen, twee factoren die bepalend zijn voor hoogrisicopatiënten (9).

De toepasbaarheid van de resultaten kan op verschillende punten in vraag gesteld worden. Ten eerste konden slechts gegevens van 4 RCT's worden gebruikt. Een belangrijke moeilijkheid in deze studie is het ontbreken van een definitie voor ‘herval’ en ‘recidief’. We zijn er niet zeker van dat de geïnccludeerde studies deze termen op dezelfde manier hebben gedefinieerd. Dit bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten.

Ten tweede werd met verscheidene belangrijke gegevens geen rekening gehouden. Zo wordt het type depressie van patiënten niet gespecificeerd. Gaat het om een eenvoudige majeure depressieve stoornis (MDD) of eerder om melancholische of psychotische depressies, waarvan we weten dat ze complexer zijn? De criteria die de auteurs hanteerden om te bepalen of een MDD genezen was, werden evenmin gepreciseerd (tijd tot remissie, >50% reductie van de HDRS-scores?). Deze vraag is nog pertinenter voor:

- patiënten met een hoge baseline HDRS-score. De studiegegevens blijven onduidelijk; men weet bijvoorbeeld dat er gegevens beschikbaar waren voor 660 patiënten, met een gemiddelde

HADRS-score van 4,5 (en een redelijke standaardafwijking van 4,1), maar met een marge van 0 tot 20. Dit is belangrijk om te bepalen wat een echt recidief is (de novo MDD), een herval (slecht genezen MDD) of zelfs een persoonlijkheidskenmerk door de depressie (dysthymisch temperament, dubbele depressie, dat wil zeggen dysthymie zonder remissie met daarbovenop een of meer MDD's) (10).

- gegevens over de studieduur ontbreken; de gemiddelde tijd in remissie bedroeg 17,5 maanden (standaardafwijking 23,5), maar met een mogelijke marge van 0 tot 178. Kan men überhaupt spreken van genezing, en dus van recidief, bij een patiënt die 0 maanden in remissie is?

De periode van 15 maanden wordt door de auteurs goed beargumenteerd, maar komt niet noodzakelijk overeen met de periode waarin het risico van een recidief depressie het grootst is. Minerva belichtte in een analyse van 2010 trouwens hetzelfde probleem bij de bespreking van een RCT die een langere tijd zonder herval vond in de groep patiënten die MBCT en gebruikelijke zorg kreeg (versus gebruikelijke zorg alleen) (11,12). Na 14 maanden was de frequentie van recidieven in beide groepen identiek (13). Nogmaals, het gebrek aan precisie in de gebruikte termen bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten. Ook moeten we opmerken dat er geen definitie is van of gegevens over het afbouwen van antidepressiva, waardoor het nog moeilijker is om ontwenningverschijnselen te vergelijken met recidief.

Verder merken de auteurs op dat hun analyse geen specifieke schaal bevatte om een onderscheid te maken tussen ontwenningverschijnselen van het antidepressivum en hervalverschijnselen. Dit zou bijgevolg kunnen leiden tot een overschatting van herval in de groep die de psychologische interventie kreeg. Dat is een terugkerend probleem in studies die de preventie van herval van depressie onderzoeken via afbouwstrategieën van het antidepressivum. Een recente Cochrane-review concludeert: *"We kunnen geen definitieve conclusies trekken over de effecten en de tolerantie van de tot nu toe bestudeerde benaderingen. Het werkelijke effect en de tolerantie zullen waarschijnlijk aanzienlijk verschillen van de voorgestelde gegevens omdat ontwenningverschijnselen een verstorende factor zijn in de beoordeling van herval van depressie"* (14).

Ten slotte moeten we ook opmerken dat bij de beslissing van de patiënt tussen het voorzetten van het antidepressivum of de dosisverlaging in combinatie met een psychologische aanpak een afweging moet gebeuren van het risico van ongewenste effecten van het antidepressivum en het optreden van ontwenningverschijnselen bij stopzetting, alsook van de grote betrokkenheid die psychotherapie vraagt (het MBCT-programma vereist bijvoorbeeld ongeveer tien groepssessies van elk 2 uur).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De Domus Medica-richtlijn beveelt voortzetting van het antidepressivum aan gedurende ten minste zes maanden na een goede klinische respons, en tot twee jaar bij mensen met een verhoogd risico van herval (15). In Frankrijk beveelt de Haute Autorité de Santé een totale behandelingsduur met antidepressiva aan tussen 6 maanden en 1 jaar na remissie (16). De richtlijnen van 2017 spreken zich daarentegen niet uit in het voordeel van MBCT of PCT; geen enkele psychotherapeutische benadering wordt meer naar voren geschoven dan een andere, en de indicatie van recidiefpreventie wordt niet specifiek vermeld. In België is de aanpak meer uitgewerkt: de richtlijn stelt: *"laat de keuze voor antidepressiva dan wel psychotherapie over aan de patiënt (GRADE 1A). Indien mogelijk, wordt gekozen voor een therapeut met een specialisatie in de cognitieve gedragstherapie (GRADE 1C). [...] Als een patiënt met matige tot ernstige depressie bereid is om de onderhoudsbehandeling met antidepressiva te combineren met psychotherapie, heeft een gecombineerde aanpak de voorkeur, vooral bij restsymptomen of recidiverende depressie (GRADE 1B). [...] Voor patiënten die minstens drie depressie-episodes hebben doorgemaakt, is het zinvol om door te verwijzen naar mindfulness based cognitieve therapie (GRADE 1A). Overweeg bij patiënten die minstens vijf depressie-episodes hebben doorgemaakt, behandeling met kortdurende cognitieve gedragstherapie (GRADE 2B)."* (15).

## **Besluit van Minerva**

Deze meta-analyse van gegevens van individuele deelnemers vond geen significant verschil in de tijd tot optreden van een recidief depressie tussen de psychologische interventie tijdens het afbouwen van

het antidepressivum en het voortzetten van het antidepressivum alleen. Ondanks de methodologische tekortkomingen ondersteunt deze studie, die overigens strookt met de Belgische richtlijn, het advies dat suggereert dat patiënten de keuze moeten krijgen tussen een langdurige behandeling met een antidepressivum alleen of een dosisverlaging gecombineerd met psychotherapie, type MBCT of PCT.

## Referenties

1. Bondolfi G., Dépression récurrente et prévention de la rechute, *Rev Med Suisse* 2002/2406;12:1721-6. URL: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2002/revue-medicale-suisse-2406/depression-recurrente-et-prevention-de-la-rechute>
2. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:999-1010. DOI: 10.1176/ajp.149.8.999
3. Lubian K, Weich S, Stansfeld S, Bebbington P. Mental health treatment and services. In: McManus S, Bebbington P, Jenkins R, Brugha T, eds. *Mental health and wellbeing in England: Adult Psychiatric Morbidity Survey 2014*. NHS Digital, 2016.
4. Breedvelt J, Warren F, Segal Z, et al. Continuation of antidepressants vs sequential psychological interventions to prevent relapse in depression. An individual participant data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:868-75. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0823
5. Pieters G. Mindfulness-based cognitieve therapie effectief als herhalpreventie bij depressie? *Minerva Duiding* 15/05/2017.
6. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, et al. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse. An individual patient data meta-analysis from randomized trials. *JAMA Psychiatry* 2016;73:565-74. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0076
7. Cathoor K. Psychologische interventies als alternatief voor of als bijkomende behandeling bij antidepressiva om herhal van depressie te vermijden? *Minerva duiding* 18/12/2021.
8. Breedvelt JJ, Brouwer ME, Harrer M, et al. Psychological interventions as an alternative and add-on to antidepressant medication to prevent depressive relapse: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2020;1-8. DOI: 10.1192/bjp.2020.198
9. Buckman JE, Underwood A, Clarke K, et al. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: a four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clin Psychol Rev* 2018;64:13-38. DOI: 10.1016/j.cpr.2018.07.005
10. Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle, bases neuroscientifiques et applications pratiques*, 4ème édition, 2015, chapitre 6, *Troubles de l'humeur*, pages 240, 243.
11. Pieters G. Kan mindfulness-based cognitieve therapie herhal van depressie voorkomen? *Minerva* 2010;9(2):16-7.
12. Kuyken W, Byford S, Taylor RS, et al. Mindfulness-based cognitive therapy to prevent relapse in recurrent depression. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:966-78. DOI: 10.1037/a0013786
13. Bondolfi G, Jermann F, der Linden MV, et al. Depression relapse prophylaxis with mindfulness-based cognitive therapy: replication and extension in the Swiss health care system. *J Affect Disord* 2010;122:224-31. DOI: 10.1016/j.jad.2009.07.007
14. Van Leeuwen E, van Driel ML, Horowitz MA, et al. Approaches for discontinuation versus continuation of long-term antidepressant use for depressive and anxiety disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD013495.pub2
15. Declercq T, Callens J, Cloetens H, et al. *Depressie bij volwassenen. Beleid*. Domus Medica 2016. Bijgewerkt door producent : 25/02/2017.
16. HAS. *Recommandations de bonne pratique. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours*. 2017.