



Inhoud november 2017 volume 16 nummer 9

Editoriaal

Tijdschriften met een twijfelachtige reputatie: is alle open access informatie betrouwbaar? Jean-Paul Sculier	212
--	-----

Minerva

- Gebruik van tablet en mobiele telefoon rond bedtijd bij kinderen en jongeren: invloed op hun nachtrust?
Louise Joly 214
- Diagnose en behandeling van astma bij volwassenen: levenslang?
Pierre Chevalier 218
- Hoe zorgdoelen bespreken en vastleggen bij ouderen met gevorderde dementie?
Pierre Chevalier 222
- Performantie van testen voor de detectie van majeure depressie bij personen met niet-ernstige dementie
Pierre Chevalier 226
- Vermindert het toevoegen van evolocumab (een PCSK9-inhibitor) aan een statine het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen?
Pierre Chevalier 231

EBM-begrippen

Non-inferioriteitsstudies: als het risico van een geneesmiddel ‘zogezegd’ niet inferieur is aan het risico van placebo... zelfs al is het hoger Pierre Chevalier	236
---	-----



Tijdschriften met een twijfelachtige reputatie: is alle open access informatie betrouwbaar?

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB) ; Laboratoire de Médecine Factuelle de l'ULB

Door de technische mogelijkheden van het wereldwijde web kunnen we zeer snel en gratis toegang krijgen tot een grote hoeveelheid informatie. Het basisidee is hier uiteraard positief omdat wetenschappelijke kennis op die manier snel vooruitgaat. Anderzijds ontstaat de mentaliteit dat alles onmiddellijk en gratis moet beschikbaar zijn. Wetenschappelijke uitgevers en universiteiten of andere onderzoeksinstituten hebben een aantal manieren ontwikkeld waarop wetenschappelijke informatie voor iedereen bereikbaar zou kunnen zijn. Het gaat hier over de keuze tussen de groene weg of de gouden weg (1).

De gouden weg is opgezet door wetenschappelijke uitgevers. Naast de klassieke toegangsmethode waarbij de lezer of een instituut abonnementsgeld betaalt aan de uitgever voor toegang tot de publicatie, voorziet de uitgever gratis onlinetoegang voor de auteurs die dit willen. Een van de mogelijke financieringsmethodes is dat de auteur een bepaald bedrag betaalt aan de uitgever (vaak in de orde van 2 000 euro) op het ogenblik dat het artikel geaccepteerd is. Het publicatieproces blijft hetzelfde met beoordeling door peer reviewers. Onderzoeksinstituten of universiteiten hebben de groene weg opgezet. Zij stellen publicaties of eventueel pre-publicaties van hun onderzoekers onmiddellijk online beschikbaar. Ze financieren dus zowel het onderzoek als de toegang tot de publicatie van het onderzoek en voelen zich in die zin de dupe van een dubbel spel.

Gratis toegang (open access) tot informatie op het internet heeft enkele belangrijke gevolgen waarvan artsen en wetenschappers zich nog niet volledig bewust zijn. Eén gevolg is het toenemende aantal open access uitgevers met een twijfelachtige reputatie ('predatory uitgevers'). Malafide uitgevers maken misbruik van het open access model en ook van de publicatiedruk op onderzoekers en zetten onlinetijdschriften op waarbij onderzoekers zeer snel hun artikel kunnen publiceren, maar zonder een echt peer-reviewproces of redactionele diensten én mits voorafgaande betaling (vaak enkele honderden dollars) (2). Deze uitgevers zijn doorgaans niet opgenomen in klassieke databanken zoals bijvoorbeeld PubMed, en zijn evenmin lid van organisaties die regels opstellen voor een goed publicatieproces zoals COPE (Committee on Publication Ethics), OASPA (Open Access Scholarly Publishers Association) of STM (International Association of Scientific, Technical, and Medical Publishers). Ze maken zich kenbaar aan de academische wereld door onderzoekers elektronisch aan te schrijven. Andrew Grey publiceerde samen met enkele andere auteurs in 2016 een artikel in de BMJ over het aantal 'academische spam'-uitnodigingen dat onderzoekers ontvangen (3). Zij stelden vast dat een onderzoeker per dag gemiddeld 2,1 spam-e-mails ontvangt met de aansporing om artikels te publiceren in een tijdschrift of deel te nemen aan conferenties.

Typisch voor veel van deze tijdschriften met twijfelachtige reputatie is dat ze geen redactiecomité hebben en gevestigd zijn in landen als India of China. Ze zijn vaak moeilijk te onderscheiden van kwaliteitsvolle tijdschriften omdat de titels en websites veel gelijkenis vertonen met die van bestaande kwaliteitsvolle tijdschriften. De uitgever kan een informaticus zijn of een groep (bijvoorbeeld Bentham science of OMICS group). Malafide uitgevers organiseren ook congressen waarbij ze onderzoekers uitnodigen om presentaties te geven, weliswaar tegen betaling.

Jeffrey Beall, documentalist aan de Universiteit van Colorado, houdt sedert 2010 een lijst bij van malafide online tijdschriften (4). Hij publiceerde zijn lijst op het internet (<https://web.archive.org/web/20170112125427/https://scholarlyoa.com/publishers/>) en deze 'zwarte' lijst bevat sindsdien al een 10 000-tal tijdschriften (5). In januari 2017 moest hij echter zijn website verwijderen onder druk en door laster tegenover zijn persoon en zijn campagne (6).

Vooraleer een artikel in te dienen voor publicatie bij een tijdschrift is het raadzaam om de **Directory of Open Access Journals** (DOAJ, <https://doaj.org/>) te raadplegen, een Zweedse databank met tijdschriften die op een eerlijke manier werken en peer review voorzien.

Malafide open access tijdschriften zijn een bron van wetenschappelijke vervuiling. Het is belangrijk dat iedere auteur en iedere lezer zich hiervan bewust is. Laat ons vooral niet aarzelen om de databanken te raadplegen die aangeven welke tijdschriften betrouwbaar zijn en ons ook niet laten misleiden door de boodschappen van uitgevers met een twijfelachtige reputatie.

Malafide open access tijdschriften vormen dus een reëel probleem voor academici: hoe kunnen we de waarde inschatten van een publicatie die niet onderworpen is aan de procedures van een betrouwbaar erkend tijdschrift? Naast dit zeer specifieke en gespecialiseerde probleem, ondermijnen malafide tijdschriften de kwaliteit van de beschikbare informatie: de selectie, de samenvatting, kortom de volledige informatiecyclus vanaf de productie tot de kritische analyse, de synthese door de redactie en de redactie van klinische richtlijnen. Reden te meer dus om alle zorgverleners attent te maken op het feit dat niet alle informatie evenwaardig is. Training in het zoeken naar informatie en kritisch lezen zou verplicht moeten zijn aan elke medische faculteit, alsook voor allen die verantwoordelijk zijn voor de continue medische opleiding. Op die manier garanderen we op het juiste moment de beste zorg voor onze patiënten.

Referenties

1. McKiernan EC, Bourne PE, Brown CT, et al. How open science helps researchers succeed. *ELife* 2016;5:e16800. DOI: 10.7554/eLife.16800
2. Shen C, Björk BC. “Predatory” open access: a longitudinal study of article volumes and market characteristics. *BMC Med* 2015;13:230. DOI: 10.1186/s12916-015-0469-2
3. Grey A, Bolland MJ, Dalbeth N, et al. We read spam a lot: prospective cohort study of unsolicited and unwanted academic invitations. *BMJ* 2016;355:i5383. DOI: 10.1136/bmj.i5383
4. Roberts J. Predatory journals: illegitimate publishing and its threat to all readers and authors. *J Sex Med* 2016;13:1830-3. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.10.008
5. Sorokowski P, Kulczycki E, Sorokowska A, Pisanski K. Predatory journals recruit fake editor. *Nature* 2017;543:481-3. DOI: 10.1038/543481a
6. Silver A. Controversial website that lists ‘predatory’ publishers shuts down. *Nature* 2017 [website geraadpleegd op 4 april 2017]. DOI:10.1038/nature.2017.21328

Gebruik van tablet en mobiele telefoon rond bedtijd bij kinderen en jongeren: invloed op hun nachtrust?

Referentie

Carter B, Rees P, Hale L, et al. Association between portable screen-based media device access or use and sleep outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2016;170:1202-8. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.2341

Duiding

Louise Joly, assistante en Médecine générale, Ulg

Klinische vraag

Wat is de associatie tussen beeldschermactiviteiten (mobiele telefoon, tablet) rond bedtijd en de kwaliteit en de kwantiteit van de nachtrust bij kinderen en jongeren tussen 6 en 19 jaar?

Achtergrond

Een Belgisch gezin beschikt over gemiddeld 6 beeldschermen (1). Twee systematische reviews over de invloed van schermgebruik van vaste media (televisie, computer, spelcomputer) toonden een verband aan tussen beeldschermactiviteiten en een verstoorde nachtrust bij schoolgaande kinderen en jongeren (2,3). Een verstoorde nachtrust kan bij kinderen een negatief effect hebben op hun fysieke en mentale gezondheid (onder andere sedentair gedrag, obesitas, groeistoornissen, verminderde immuniteit, depressie, zelfmoordgedachten, druggebruik) (4). De nieuwe draagbare media zoals smartphone en tablet hebben meer real-time interactieve mogelijkheden gecreëerd (via internet en sociale media) en leiden dus tot teveel en continue activatie (3). De hier besproken systematische review en meta-analyse onderzoekt de impact van het gebruik van die nieuwe media rond bedtijd op de slaap van kinderen en jongeren.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- British Education Index, Cumulative Index to Nursing and Allied Health database, Cochrane Library, Educational Resources Information Center, International Biography of Social Sciences, Ovid MEDLINE (EMBASE, MEDLINE, en PsycINFO), PubMed, Science Direct, Scopus en Web of Science (tot juni 2015)
- zoektocht naar grijze literatuur via Open Grey; raadpleging van de referentielijsten van de gevonden artikels en van abstracts van conferenties; contact met auteurs van oorspronkelijke studies om lopende of ontbrekende studies op te sporen
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: experimentele en observationele studies gepubliceerd tussen 1 januari 2011 en 15 juni 2015 bij schoolgaande kinderen en jongeren van 6 tot 19 jaar met evaluatie van hun slaap
- exclusiecriteria: studies bij kinderen en jongeren met bekende mentale of slaapproblemen; studies over de invloed van niet-mobiele blootstelling (televisie, vaste computer) of over de invloed van elektromagnetische straling
- van de 467 gevonden studies voldeden er 20 studies aan de inclusiecriteria; na evaluatie van de methodologische kwaliteit excludeerden de auteurs nog 3 studies; uiteindelijk inclusie van

17 studies (2 studies met een goede, 9 met een onduidelijke en 6 met een geringe methodologische kwaliteit); inclusie van 11 studies in de meta-analyse.

Bestudeerde populatie

- 125 198 kinderen; gemiddelde leeftijd van 14,5 jaar (**SD** 2,2 jaar); 50,1% jongens
- classificatie van de deelnemers in functie van al dan niet blootstelling aan mobiele elektronische media: 1/ 'blootstelling' gedefinieerd als kinderen die minstens 3 maal per week rond bedtijd mediatoegang hebben en het apparaat al dan niet gebruiken; 2/ 'geen blootstelling' gedefinieerd als kinderen die minder dan 3 maal per week rond bedtijd mediatoegang hebben of kinderen die geen mediatoegang hebben.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal deelnemers dat een inadequate slaapkwantiteit rapporteert (<10 uren per dag voor kinderen en <9 uren voor adolescenten), een geringe slaapkwaliteit (moeilijk inslapen of doorslapen, geen verkwikkende slaap) en abnormale slaperigheid overdag (met onvoldoende dagelijks functioneren als gevolg)
- evaluatie van de heterogeniteit op basis van de I^2 -test; bij een $I^2 > 85\%$ voerden de auteurs subgroep analyses uit voor leeftijd, type media en methodologische kwaliteit van de studies om eventuele associaties op te sporen
- toekenning van het niveau van bewijskracht op basis van **GRADE**.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - de prevalentie van inadequate slaapkwantiteit is hoger bij kinderen met mediagebruik rond bedtijd dan bij kinderen zonder of met minder dan 3 maal per week mediatoegang (7 studies; 45,4% versus 31,5%; OR van 2,17 met 95% BI van 1,42 tot 3,32; $p < 0,001$; $I^2 = 90\%$); de aanzienlijke heterogeniteit was te wijten aan de inclusie van 1 studie die alleen 10 tot 11-jarigen includeerde; na exclusie van deze studie bedroeg de OR 2,52 (95% BI van 1,79 tot 3,55; $p < 0,001$; $I^2 = 72\%$)
 - de prevalentie van een geringere slaapkwaliteit is hoger bij kinderen met mediagebruik rond bedtijd dan bij kinderen zonder of met minder dan 3 maal per week mediatoegang (5 studies; 52,1% versus 34,4%; OR van 1,46 met 95% BI van 1,14 tot 1,88; $p < 0,003$; $I^2 = 76\%$)
 - de prevalentie van abnormale slaperigheid overdag is hoger bij kinderen met mediagebruik rond bedtijd dan bij kinderen zonder of met minder dan 3 maal per week mediatoegang (2 studies; 21,3% versus 6,7%; OR van 2,72 met 95% BI van 1,32 tot 5,61; $p < 0,007$; $I^2 = 50\%$)
- gelijklopende bevindingen voor de vergelijking van kinderen met mediatoegang (maar zonder gebruik) versus kinderen zonder mediatoegang: geringere slaapkwantiteit (6 studies; 41% versus 31,5%; OR van 1,79; 95% BI van 1,39 tot 2,31; $p < 0,001$; $I^2 = 64\%$), minder slaapkwaliteit (4 studies; 44% versus 32,4%; OR van 1,53; 95% BI van 1,11 tot 2,10; $p = 0,009$; $I^2 = 74\%$) en meer abnormale slaperigheid overdag (3 studies; 13,2% versus 4,9%; OR van 2,27; 95% BI van 1,55 tot 3,35; $p < 0,001$; $I^2 = 24\%$)
- wegens de aanzienlijke heterogeniteit en omdat de studies niet gerandomiseerd waren, is het niveau van bewijskracht van de resultaten volgens het GRADE-systeem gering.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat dit momenteel de eerste systematische review met meta-analyse is die het verband onderzoekt tussen mediatoegang of mediagebruik en slaap. Mediatoegang en mediagebruik rond bedtijd gaan significant gepaard met een inadequate slaapkwantiteit, een slechte slaapkwaliteit en abnormale slaperigheid overdag. Mediatoegang rond bedtijd beperken vereist een geïntegreerde aanpak door leerkrachten, gezondheidswerkers en ouders. Verder onderzoek is nodig om de invloed te

evalueren van draagbare media op slaaphygiëne, slaapkwaliteit en andere klinische uitkomstmaten die relevant zijn voor de gezondheid van kinderen en jongeren.

Financiering van de studie

Gedeeltelijke financiering door het Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development dat in geen enkel stadium van de studie tussengekomen is.

Belangenconflicten van de auteurs

1 auteur kreeg een subsidie van bovenvermeld instituut voor het onderzoek; de auteurs vermelden geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het onderwerp van deze systematische review is relevant voor de eerste lijn omdat schermactiviteiten een belangrijk element zijn in het dagelijkse leven van Belgische kinderen en jongeren (1).

De studie is opgezet volgens de **PRISMA-richtlijnen** en uitgevoerd volgens het vooraf vastgelegde protocol. De auteurs zochten uitgebreid in verschillende databanken en in de grijze literatuur zonder taalrestrictie. De auteurs vermelden niet of ze het risico van publicatiebias onderzocht hebben en we vinden geen funnel plots of statistische toetsen terug in hun publicatie. Voor de zoektocht naar studies in MEDLINE zijn de gebruikte MESH-termen duidelijk vermeld, terwijl dat niet het geval is voor de zoektermen die de auteurs gebruikten in andere databanken. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies en bij discrepantie kwam een derde auteur tussen.

De in- en exclusiecriteria sluiten aan bij de problematiek. De exclusie van studies wordt correct verantwoord. De auteurs evalueerden de methodologische kwaliteit in functie van het risico van bias voor 13 domeinen. Per studie beoordeelden ze voor ieder domein het risico van bias (laag, onduidelijk of hoog). Een goede methodologische kwaliteit betekende dat het risico van bias laag was voor alle domeinen in de studie. Aan studies met minstens 1 domein met hoog risico van bias kenden ze een geringe methodologische kwaliteit toe. Voor de combinatie van laag en onduidelijk risico van bias gaf men een onduidelijke methodologische kwaliteit aan. Slechts 2 studies waren van goede methodologische kwaliteit, maar dat compenseren de auteurs door een wegingsfactor op te nemen. De kenmerken van de 17 geïncludeerde studies zijn beschreven in een bijlage aan de publicatie. Slechts 4 studies includeerden kinderen jonger dan 10 jaar. Kinderen die minder dan 3 maal per week toegang hadden tot media, werden samengevoegd met kinderen zonder mediatoegang... De primaire uitkomstmaat is een relevant eindpunt en de definities van slaapkwaliteit, slaapkwantiteit en slaperigheid overdag zijn gebaseerd op vroeger gevalideerd onderzoek (4-6).

Om de coherentie van de resultaten te verhogen voerden de auteurs meta-analyses uit op individuele dichotome patiëntgegevens. Dat was slechts het geval voor 2 studies over het effect op slaapkwantiteit, 4 studies over het effect op slaapkwaliteit en 3 studies over het effect op abnormale slaperigheid overdag. Deze meta-analyses leverden geen andere bevindingen op. Het gaat in de hier besproken studie waarschijnlijk om zowel klinische als statistische heterogeniteit (7). Deze kan verklaard worden door de soms grote methodologische beperkingen van de originele studies: de definities, de uitkomstmaten, de leeftijd in de onderzoeksgroepen en de subjectieve evaluatie van ouders, kinderen en jongeren verschilden naargelang de studies.

De auteurs geven de resultaten duidelijk weer in de vorm van online grafieken.

Interpretatie van de resultaten

Kinderen en jongeren die rond bedtijd draagbare media gebruiken, kampen duidelijk meer met slaapttekort. Ook de slaapkwaliteit is op basis van de gepoolde OR slechter bij mediagebruikers rond bedtijd. Als we de resultaten van de 2 studies met goede methodologische kwaliteit bekijken, stellen we vast dat in 1 studie het resultaat statistisch niet significant is. De besluiten voor kinderen met toegang tot media maar zonder gebruik ervan zijn wel meer homogeen. Bij studies met een aanzienlijke heterogeniteit (>85%) voerden de auteurs vooraf vastgelegde subgroepanalyses uit in

functie van de methodologische kwaliteit van de studie (goed versus gering), leeftijd van de kinderen en jongeren ((6-11, 12-15, 16-18 jaar) en type toestel (tablet versus smartphone), maar de resultaten konden geen verbanden aantonen.

De studies includeerden weinig kinderen jonger dan 10 jaar en dat bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten voor deze leeftijdsgroep. De auteurs bespreken deze vorm van bias. Anderzijds is dit ook een representatieve en coherente weergave van de dagelijkse realiteit: kinderen jonger dan 10 jaar hebben rond bedtijd waarschijnlijk minder mediatoegang.

Verschillende mogelijke, vertekenende factoren zijn niet gerapporteerd in de oorspronkelijke studies. De Amerikaanse Academie voor Pediatrie vermeldt behalve beeldschermgebruik nog andere factoren die de slaap negatief kunnen beïnvloeden bij adolescenten: onder andere opwekkende middelen (al dan niet farmacologische), angst, schoolritme, respiratoire aandoeningen zoals astma en slaapapnoe (4). Omdat we geen informatie hebben over deze versturende variabelen, kan op basis van deze studie geen oorzakelijk verband vastgesteld worden tussen beeldschermgebruik rond bedtijd en slaapproblemen.

De resultaten zijn statistisch significant en klinisch relevant. Maar ze zijn gebaseerd op heterogene studies van geringe methodologische kwaliteit en we moeten dus zeer voorzichtig zijn bij de interpretatie. De auteurs erkennen deze beperkingen. Gerandomiseerde studies over het effect van draagbare interactieve media op de slaap van kinderen en jongeren zullen een meer betrouwbaar antwoord geven.

Besluit van Minerva

Deze uitgebreide systematische review met meta-analyses is gebaseerd op heterogene studies van geringe methodologische kwaliteit. De resultaten suggereren een verband tussen slaapproblemen bij kinderen en jongeren en mediagebruik en/of mediatoegang rond bedtijd.

Voor de praktijk

De Federatie Wallonië-Brussel (België) en de Franse Academie voor Wetenschappen (Frankrijk) raden bij kinderen een educatief gebruik aan van draagbare interactieve media onder begeleiding van de ouders. Ze raden het gebruik rond bedtijd af, zodat het kind leert om alleen in slaap te vallen (8,9). De hier besproken systematische review bevestigt deze aanbeveling door de vaststelling van een negatieve associatie tussen de aanwezigheid van draagbare media in de slaapkamer of het gebruik ervan rond bedtijd en de slaapkwaliteit, de slaapkwantiteit en abnormale slaperigheid overdag bij kinderen en jongeren. Deze resultaten moeten bevestigd worden in methodologisch correct opgezette RCT's met evaluatie van uitkomstmaten die klinisch relevant zijn voor de gezondheid van kinderen en jongeren.

Referenties zie website

Diagnose en behandeling van astma bij volwassenen: levenslang?

Referentie

Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al; Canadian Respiratory Research Network. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. JAMA 2017;317:269-79. DOI: 10.1001/jama.2016.19627

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Kan bij volwassenen met een in de laatste 5 jaar door een arts gestelde diagnose van astma, de diagnose van actueel astma uitgesloten worden en de astmamedicatie veilig stopgezet worden?

Achtergrond

De klinische presentatie van astma kan variëren van persoon tot persoon. Astma kan minder of meer frequent episodisch optreden of recidiveren en kan meer of minder ernstig zijn. Net als bij COPD is een longfunctietest vereist om de diagnose te kunnen stellen. Uit een grootschalige Canadese cohortstudie in de provincie Ontario (2012) blijkt dat dit niet gebeurde bij minstens de helft van de patiënten met een recente diagnose van astma (1). Slechts 42,7% (95% BI van 42,6% tot 42,9%) van 465 866 personen met recente diagnose van astma onderging longfunctietesten in de periode van 1 jaar vóór en 2,5 jaar na de diagnosestelling. De spontane remissiegraad van astma bij volwassenen is ook niet gekend. De hier besproken studie is dus een interessante bijdrage om in te schatten bij hoeveel patiënten in de algemene populatie die zonder longfunctietesten toch gediagnosticeerd werden met astma (zonder actuele behandeling of met afbouw van de behandeling), de diagnose nadien niet bevestigd kan worden. Op die manier is het ook mogelijk om na te gaan in hoeverre er sprake is van onnodige behandeling.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- steekproef van 16 931 personen op toevallige wijze telefonisch gerekruteerd in de algemene bevolking (de 10 grootste steden van Canada en hun omgeving)
- inclusiecriteria: ouder dan 18 jaar; door arts gediagnosticeerd astma in de laatste 5 jaar
- exclusiecriteria: langdurig gebruik van orale corticosteroiden; zwangerschap of borstvoeding; geen spirometrie mogelijk; contra-indicatie voor bronchiale provocatietest; voorgeschiedenis van tabagisme (meer dan 10 pakjaren)
- 1 026 personen voldeden bij de telefonische screening aan de inclusiecriteria; 701 personen (68,3%) waren bereid om deel te nemen (zonder op de hoogte te zijn van de doelstelling van de studie); gemiddelde leeftijd van 51 jaar; 67% vrouwen; 4 tot 7% actieve rokers.

Onderzoeksopzet

- **prospectieve cohortstudie**
- als men bij een eerste telefonisch contact positief antwoordde op de vraag of er iemand in het gezin gediagnosticeerd was met astma in de laatste 5 jaar, nam de studietoecoördinator telefonisch contact op met deze persoon; indien de persoon voldeed aan de inclusiecriteria en akkoord was om deel te nemen aan de studie, werd hij doorverwezen naar een ziekenhuis voor onderzoek en anamnese

- evaluatie in het ziekenhuis: vragenlijsten voor astmagerelateerde kwaliteit van leven, spirometrie pre- en post-bronchodilatatie, provocatietest (metacholine) indien nodig, afbouw van inhalatiecorticosteroiden over 1 of meerdere raadplegingen volgens een specifiek schema
- na de diagnosestelling van astma door de studiepneumoloog moesten 2 andere pneumologen onafhankelijk van elkaar de diagnose bevestigen
- vraag aan de behandelende arts van de patiënt om de inhoud van het medische dossier van de patiënt te bekijken en door te geven hoe de initiële diagnose van astma was gesteld, en ook om de resultaten van eventuele diagnostische testen te communiceren
- bevestiging van een initieel correcte diagnose van astma door de studiepneumoloog in het geval van een verbetering van de ESW na bronchodilatatie met $\geq 12\%$, een positieve provocatietest, of een gemiddelde variabiliteit tijdens de dag in expiratoire piekstroom van minstens 10%
- bij uitsluiting van actueel astma: follow-up gedurende 12 maanden met longfunctietesten na 6 en 12 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal deelnemers bij wie de diagnose van actueel astma kon uitgesloten worden: deelnemers zonder acute verergering van de symptomen van astma, zonder reversibele luchtwegobstructie, zonder respons op de provocatietest ondanks afbouw van alle astmamedicatie
- secundaire uitkomstmaten:
 - aantal deelnemers bij wie de diagnose van actueel astma kon uitgesloten worden na 12 maanden follow-up
 - aantal deelnemers met een buiten het ziekenhuis uitgevoerde correcte initiële procedure voor de diagnosestelling van astma
 - aantal deelnemers met een buiten het ziekenhuis gestelde correcte initiële diagnose van astma.

Resultaten

- 613 van de 701 deelnemers (87%) voltooiden alle studieprocedures en konden geëvalueerd worden op de diagnose van astma
- primaire uitkomstmaat: uitsluiting van actueel astma bij 203 van de 613 deelnemers (33,1%; 95% BI van 29,4% tot 36,8%)
- secundaire uitkomstmaten: na 12 maanden bijkomende follow-up hadden 181 deelnemers (29,5%; 95% BI van 25,9 tot 33,1%) nog steeds geen symptomen van astma en een negatieve provocatietest; bij de deelnemers met uitsluiting van actueel astma waren op het ogenblik van de diagnosestelling minder longfunctietesten uitgevoerd buiten het ziekenhuis dan in de groep met bevestigd astma.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij 33,1% van de volwassenen met een recente door een arts gestelde diagnose van astma en die geen dagelijkse astmamedicatie gebruiken of bij wie deze medicatie afgebouwd is, een actuele diagnose van astma niet bevestigd kan worden. Bij deze patiënten kan het verdedigbaar zijn om de diagnose van astma te herevalueren.

Financiering van de studie

Canadian Institutes of Health Research; verschillende firma's leverden studiemateriaal; de sponsors zijn in geen enkele fase van de studie tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs

Vijf auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van talrijke farmaceutische firma's voor lezingen en consultancy; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze prospectieve cohortstudie had als doelstelling om na te gaan in hoeverre een initieel gestelde diagnose van astma later bevestigd kon worden. Methodologisch is de studie correct opgezet. De diagnostiek van astma is gebaseerd op internationaal aanvaarde criteria (2). Twee pneumologen herevalueerden systematisch en onafhankelijk van elkaar de diagnose van de studiepneumoloog. Na 12 maanden werden alle deelnemers strikt opgevolgd. De berekening van de steekproefgrootte is gebaseerd op vorig onderzoek van hetzelfde onderzoeksconsortium (2). De auteurs pasten logistische regressie-analyses toe om de invloed na te gaan van vooraf vastgelegde variabelen (leeftijd, geslacht, BMI) of post-hoc van variabelen die in analyses een sterk statistisch verband aantoonde met bevestiging of exclusie van astma.

Analyse van de resultaten

86,6% van de 613 deelnemers die de studie voltooiden, had recent medicatie gebruikt voor de behandeling van astma en 44,5% nam deze medicatie dagelijks (inhalatiecorticosteroiden en/of leukotrieenreceptorantagonisten). De deelnemers bij wie astma uitgesloten kon worden, gebruikten minder astmamedicatie dan de deelnemers met bevestigd astma (79,3% versus 90,2%). De diagnose van actueel astma kon bevestigd worden bij 62,3% van de 613 deelnemers, meestal door een positieve respons op de provocatietest (75,1%). Slechts bij 43,8% van de deelnemers met een onterechte diagnose van astma gebeurde de diagnostische procedure buiten het ziekenhuis op een correcte manier, terwijl 55,6% met een bevestigde diagnose wel een correct diagnostisch proces had doorlopen (statistisch significant verschil). De resultaten van de multivariate logistische regressie-analyse bevestigden deze bevindingen. Het seizoen waarin de deelnemers opgenomen waren in de studie, had geen invloed op de diagnose van astma.

Bij de bevestiging van actueel astma blijft de vraag over mogelijke spontane remissie: minstens 11,8% van de patiënten met een eerder correct gestelde diagnose van astma zag deze niet bevestigd in deze studie. De variabiliteit van astma in de tijd kwam ook tot uiting bij de 203 deelnemers met een onterechte diagnose van astma (bij in het totaal 4 evaluaties over een periode van 12 weken). Tijdens de follow-up van 12 maanden had 22 van hen een positieve provocatietest en bleven 16 deelnemers (8% van de 203) asymptomatisch zonder gebruik van astmamedicatie.

Na iets meer dan een jaar follow-up kon de diagnose van actueel astma niet bevestigd worden bij 29,5% (95% BI van 25,9% tot 33,1%). Van de 273 deelnemers die bij aanvang van de studie dagelijks astmamedicatie gebruikten, kon de diagnose niet bevestigd worden bij 71 personen (26%; 95% BI van 20,8% tot 31,2%). Om het aantal patiënten met 'astma' te kunnen inschatten in een populatie voor wie een onderhoudsbehandeling niet verdedigbaar is, moeten we ook rekening houden met de patiënten die asymptomatisch gebleven zijn zonder behandeling (3% van het totale aantal opgevolgde deelnemers?). De auteurs wijzen op enkele beperkingen van de provocatietest. De specificiteit bedraagt minder dan 80% en de test kan een vals-positief resultaat geven bij patiënten met allergische rhinitis of bij rokers zonder astma. De sensitiviteit is 98%, wat betekent dat het testresultaat bij enkele patiënten vals-negatief zal zijn.

Uit deze studie blijkt ook dat misdiagnose mogelijk is: bij 2% van de totale cohort werd een ernstige, cardiorespiratoire aandoening vastgesteld die eerder verkeerdelijk als astma was bestempeld.

Meer dan 90% van de deelnemers zonder bevestiging van actueel astma kon tijdens de follow-up op een veilige manier hun astmamedicatie afbouwen.

De bevindingen van deze studie zetten aan om de diagnosestelling van astma (of een andere cardiorespiratoire aandoening waarvan de symptomen overlappen met de symptomen van astma) strikt uit te voeren en om de diagnose en de behandeling te herevalueren op geleide van de evolutie.

Andere studies

In de bespreking van hun artikel verwijzen de auteurs naar verschillende andere studies waarvan de resultaten aantonen dat astma overgediagnosticeerd wordt bij volwassenen en kinderen. De eerste studie waar ze naar verwijzen, is hun eigen eerder onderzoek in Canada bij obese en niet-obese personen met een initiële diagnose van astma (2). 30 tot 33% van deze populatie kreeg de diagnose

onterecht. De resultaten van deze studie waren echter beperkt omdat er veel onzekerheid was over de aanvankelijke diagnosestelling en over de bevestiging van de onterechte diagnoses. Heffler et al. onderzochten retrospectief de prevalentie van over- of misdiagnose van astma bij patiënten die met de diagnose van astma doorverwezen werden naar een Italiaans allergiecentrum (3). Slechts 43,8% van de studipopulatie had een positieve provocatietest. Ten slotte stelden Nederlandse onderzoekers in een retrospectieve studie vast dat bij slechts 16,1% van 652 kinderen en tieners van 6 tot 18 jaar die op basis van symptomen de diagnose van astma kregen en hiervoor behandeld werden, de diagnose bevestigd kon worden door middel van longfunctietesten (4).

Besluit van Minerva

Deze prospectieve cohortstudie toont aan dat bij een derde van de toevallig geselecteerde volwassenen die in een stedelijk of voorstedelijk gebied van Canada wonen, die in de voorbije 5 jaar de diagnose astma kregen en die geen astmamedicatie gebruikten of bij wie de medicatie afgebouwd kon worden, de diagnose niet bevestigd kan worden op basis van strikte diagnostische criteria.

Voor de praktijk

De internationale richtlijn van GINA (Global Initiative for Asthma) met de bekende methodologische beperkingen raadt aan om de astmamedicatie te verminderen wanneer de symptomen gedurende 3 maanden goed onder controle zijn (5). De hier besproken studie toont aan dat bij ongeveer een derde van de volwassenen in de algemene bevolking die in de laatste 5 jaar de diagnose astma kregen, de diagnose niet bevestigd kan worden op basis van strikte diagnostische criteria en dat bij deze populatie de astmamedicatie op een veilige manier afgebouwd kan worden. Deze bevindingen nodigen uit om zonder aarzelen de diagnose en de noodzaak van een astmabehandeling te herevalueren in functie van de klinische evolutie.

Referenties

1. Gershon AS, Victor JC, Guan J, et al. Pulmonary function testing in the diagnosis of asthma: a population study. *Chest* 2012;141:1190-6. DOI: 10.1378/chest.11-0831
2. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al; Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179:1121-31. DOI: 10.1503/cmaj.081332
3. Heffler E, Pizzimenti S, Guida G, et al. Prevalence of over-/misdiagnosis of asthma in patients referred to an allergy clinic. *J Asthma* 2015;52:931-4. DOI: 10.3109/02770903.2015.1026442
4. Looijmans-van den Akker I, van Luijn K, Verheij T. Overdiagnosis of asthma in children in primary care: a retrospective analysis. *Br J Gen Pract* 2016;66:e152-7. DOI: 10.3399/bjgp16X683965
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. GINA 2016 (<http://www.ginasthma.org/>).

Hoe zorgdoelen bespreken en vastleggen bij ouderen met gevorderde dementie?

Referentie

Hanson LC, Zimmerman S, Song MK, et al. Effect of the goals of care intervention for advanced dementia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:24-31.
DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.7031

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Kan een video plus gestructureerd overleg over de zorgdoelen tussen een familievertegenwoordiger en de zorgverleners de kwaliteit van de communicatie, de besluitvorming en de palliatieve zorg verbeteren bij ouderen met gevorderde dementie die in een woon- en zorgcentrum verblijven?

Achtergrond

Uit een systematisch literatuuroverzicht van het KCE (2011) over niet-farmacologische interventies bij dementie blijkt dat er 4 soorten interventies effectief zijn (bewijs van matige kwaliteit):

1/ gecombineerde psycho-educatieve/psychosociale interventies bij mantelzorgers verminderen het risico van opname in een zorgcentrum en verlengen het opnamemoment; 2/ opleiding van verzorgend personeel in zorgcentra vermindert het gebruik van dwangmaatregelen, maar andere effecten op de bewoners moeten nog aangetoond worden; 3/ programma's met lichaamsbeweging kunnen een positief effect hebben op de lichamelijke conditie en hebben uiteenlopende andere positieve effecten; 4/ cognitieve stimulering/training van ouderen met lichte tot matige dementie kan op korte termijn een matig effect hebben op verschillende uitkomsten, maar het effect is variabel naargelang de studies (1). De werkzaamheid van niet-farmacologische interventies over hulpmiddelen voor besluitvorming en communicatie tussen zorgverleners en familievertegenwoordigers is nog niet onderzocht bij ouderen met gevorderde dementie. De hier besproken Amerikaanse RCT vult deze leemte op.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: bewoners van Woon- en Zorgcentra (WZC) vanaf 65 jaar met gevorderde dementie volgens de Global Deterioration Scale (GDS) [GDS=5 voor matige dementie (niet mogelijk om onafhankelijk te leven, regelmatige desoriëntatie), GDS=6 tot 7 voor matig ernstige tot ernstige dementie (verlies van verbale mogelijkheden, volledige afhankelijkheid, geen herkenning van familieleden)] en hun wettelijke familievertegenwoordiger (gemachtigd om beslissingen te nemen)
- inclusie van 302 paren (dyaden) van bewoners met dementie en hun familievertegenwoordiger:
 - bewoners: gemiddelde leeftijd van 86,5 jaar; 81,5% vrouwen; 33% mortaliteitsrisico over 12 maanden (op basis van de **ADEPT-score**, Advanced Dementia Prognostic Tool); 25% had een GDS-score van 5 (matige dementie), 50% had een GDS-score van 6 (matig ernstige dementie) en 25% een GDS-score van 7 (ernstige dementie); gemiddelde verblijfsduur in het WZC van 707 (controlegroep) tot 811 dagen (interventiegroep)
 - familievertegenwoordigers: gemiddelde leeftijd van 62 jaar; meestal de dochter of de schoondochter van de bewoner.

Onderzoekopzet

- **clustergerandomiseerde**, gecontroleerde, enkelblinde studie
- vergoeding van de familievertegenwoordigers voor deelname aan de studie
- deelname van 22 woon- en zorgcentra (WZC) op 60 minuten rijafstand van de universiteit die het onderzoek leidde (University of North Carolina-Chapel Hill); 11 WZC in de interventiegroep en 11 WZC in de controlegroep
- interventie: 1/ presentatie aan de familievertegenwoordigers van een video als besliskundig hulpmiddel voor het stellen van zorgdoelen (GOC, Goals of Care); 2/ gestructureerd overleg tussen familievertegenwoordigers en het zorgteam van het WZC
 - videoprogramma van 18 minuten met informatie over dementie, doel van levensverlenging, functionele ondersteuning, comfortverbetering, specifieke behandeling voor elk doel en rangschikking van doelen volgens prioriteit
 - gestructureerd overleg met zorgteam dat voorafgaandelijk 1 uur vorming kreeg (video en training in principes voor communicatie met de familie en rollenspel voor de bespreking van zorgdoelen)
- controle: presentatie van een informatieve video aan familievertegenwoordigers over de interactie met een persoon met dementie; gebruikelijk overleg met het zorgteam voor het opstellen van een zorgplan
- het team van het WZC kreeg 45 minuten training over de studieprocedure.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: evaluatie door de familie van de kwaliteit van de communicatie en de besluitvorming na 3 maanden door middel van 3 meetinstrumenten: **Quality of Communication** score (QOC) van het zorgteam, overeenstemming met de zorgdoelen van de clinici en Advance Care Planning Problem score.
- secundaire uitkomstmaten: kwaliteit van de palliatieve zorg na 6 en 9 maanden (of na overlijden) op basis van de **Symptom Management at the End of Life in Dementia** (SM-EOLD) en de **Satisfaction with Care at the End of Life in Dementia** (SWC-EOLD); aantal ziekenhuisopnames; overleving na 9 maanden
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- rekening houdend met de verwachte sterfgevallen was de deelname na 3 en na 6 maanden 99% en na 9 maanden 100%
- primaire uitkomstmaat:
 - QOC-score op 10 punten na 3 maanden (hogere score betekent betere communicatie): gemiddelde score voor communicatie in het algemeen van 6,0 (SD 2,0) in de interventiegroep versus 5,6 (SD 1,8) in de controlegroep met $p=0,05$ voor het verschil; het verschil in subscore voor algemene communicatievaardigheden was niet statistisch significant, maar de subscore voor communicatie over de zorg bij het levenseinde was wel statistisch significant verschillend (3,7 in de interventiegroep versus 3,0 in de controlegroep met $p=0,02$)
 - overeenstemming met de zorgdoelen van de clinici na 3 maanden: gerapporteerd door 77,2% van de familievertegenwoordigers in de interventiegroep versus 70,1% in de controlegroep ($p=0,12$); in beide groepen was comfort het belangrijkste zorgdoel
 - Advance Care Planning Problem score: geen significant verschil
- secundaire uitkomstmaten:
 - kwaliteit van de palliatieve zorg: geen significant verschil voor symptoomcontrole (SM-EOLD) of voor tevredenheid met de zorg (SWC-EOLD) na 6 of 9 maanden; na 6 maanden was er in de interventiegroep meer aandacht voor palliatieve zorg in de zorgplanning (gemiddelde score van 5,6 versus 4,7 in de controlegroep met $p=0,02$; een hogere score betekent meer aandacht)

- minder ziekenhuisopnames in de interventiegroep ($p=0,02$) dan in de controlegroep na 9 maanden of bij overlijden
- geen significant verschil in overlevingstijd na 9 maanden.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het aanbieden van een hulpmiddel om te beslissen over zorgdoelen de communicatie over het levenseinde verbetert, het palliatieve zorgplan intensifieert en het aantal ziekenhuisopnames vermindert bij bewoners van woon- en zorgcentra met gevorderde dementie.

Financiering van de studie

National Institutes of Health, National Institute on Aging dat in geen enkele studiefase tussengekomen is.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze RCT is correct. Door de aard van de interventie is de studie enkelblind uitgevoerd. De onderzoekers die de interviews deden bij de familievertegenwoordigers, wisten wel niet aan welke onderzoeksgroep de betrokken dyade toegewezen was. Door te randomiseren in clusters konden de auteurs contaminatie tussen de 2 interventies binnen eenzelfde WZC vermijden. De randomisatie gebeurde met geheimhouding van de toewijzing (voor de onderzoekers). De WZC werden gerandomiseerd in blokken van 4 (behalve een laatste blok van 2) en gematcht voor commercieel versus niet-commercieel WZC en voor het percentage Afro-Amerikanen. Alle analyses gebeurden volgens het intention-to-treat-principe met correctie voor het clustereffect en voor het sterfterisico over 6 maanden.

De power van de studie (niet vermeld!) is berekend op basis van een gemiddeld verschil in globale QOC-score van 0,8 (het verschil van 0,4 na 3 maanden was niet significant) en van 1,5 op de subschaal voor communicatie over de zorg bij het levenseinde (het verschil van 0,7 na 3 maanden was wel significant).

De gebruikte meetinstrumenten zijn een belangrijke beperking van deze studie: voor de evaluatie van de uitkomstmaten en van de validiteit zijn de vragenlijsten onvoldoende onderbouwd met correcte referenties. De studie vond plaats in 1 Amerikaanse staat. Ook dat kan een beperking zijn. De resultaten moeten nog bevestigd worden op andere plaatsen. Ten slotte kan de vergoeding die de familievertegenwoordigers kregen in beide onderzoeksgroepen, de resultaten beïnvloed hebben.

Interpretatie van de resultaten

De populatie van deze studie bestaat uit 80-plussers met gevorderde dementie (matig tot ernstig op basis van de GDS-score) die sinds ongeveer 2 jaar of meer in een WZC verblijven en ondersteund worden door een familievertegenwoordiger. De zorgverleners kregen een training over het project en over communicatie met de familie.

In beide onderzoeksgroepen was comfort het belangrijkste zorgdoel van de familievertegenwoordigers. De familievertegenwoordigers in de interventiegroep vonden de communicatie over de zorg bij het levenseinde beter en waren ook meer overtuigd dat de zorgverleners hetzelfde zorgdoel beoogden als zijzelf. Voor de primaire uitkomstmaat was er echter geen duidelijk significant verschil (beperkte p-waarde door tekort aan power van de studie?).

De communicatie van familievertegenwoordigers met zorgverleners was duidelijk beter met verpleegkundigen en sociaal werkers dan met artsen die zeer zelden deelnamen aan het overleg met de familievertegenwoordiger. Slechts 1 op de 4 familievertegenwoordigers had na 9 maanden belangrijke medische behandelingen of zorgdoelen besproken met de arts. De auteurs rapporteren de helft minder ziekenhuisopnames door de interventie, maar dit had geen invloed op de mortaliteitsgraad.

Resultaten in perspectief

De niet-medicamenteuze aanpak van personen met dementie kwam al herhaaldelijk aan bod in Minerva, soms in een andere context en bij verschillende stadia van dementie.

In 2011 publiceerde Minerva de bespreking van een clustergerandomiseerde studie over het effect van persoonsgeoriënteerde zorg en ‘dementia care mapping’ bij geïnstitutionaliseerde personen met gedragsstoornissen en dementie (2,3). We besloten dat het niet mogelijk was om op basis van deze studie conclusies te trekken over het klinisch relevante effect van beide interventies op agitatie en kwaliteit van leven. In 2013 gaf Minerva commentaar op een systematisch literatuuroverzicht van middelmatige methodologische kwaliteit over de niet-medicamenteuze aanpak van de ziekte van Alzheimer en daaraan gerelateerde problemen (zonder goed omschreven specificatie) (4,5). We moesten besluiten dat de studie niet toeliet om praktische conclusies te formuleren voor de clinicus. Tot slot hebben we in 2014 een systematisch literatuuroverzicht besproken over de niet-medicamenteuze aanpak van psychische en gedragsproblemen bij dementie in de thuiszorg door mantelzorgers (6,7). Deze publicatie was van middelmatige methodologische kwaliteit en bevestigt de noodzaak aan interventies met meerdere componenten en gericht op de noden van de zorgverleners. In de paragraaf *Achtergrond* verwezen we al naar de 4 soorten interventies die volgens het KCE een bewezen (bewijs van matige kwaliteit) effect hebben bij de niet-farmacologische aanpak van dementie (1). Farmaka wijdde in 2016 een Geneesmiddelenbrief aan de verschillende stadia van dementie, de palliatieve benadering, een vroegtijdige zorgplanning, het voorschrijven van geneesmiddelen en de medische problemen bij gevorderde dementie (8).

Besluit van Minerva

Deze RCT bij 80-plussers met gevorderde dementie die sinds ongeveer 2 jaar in een woon- en zorgcentrum verblijven en ondersteund worden door een familievertegenwoordiger, toont aan dat een interventie om de communicatie en besluitvorming te verbeteren een beperkt nut heeft. De interventie bestaat uit een video met informatie voor de familievertegenwoordiger en een gestructureerd overleg tussen het zorgteam en de familievertegenwoordiger. Het positieve effect beperkt zich tot een verbetering van de communicatie over de zorg bij het levenseinde en tot een vermindering van het aantal hospitalisaties.

Voor de praktijk

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) publiceerde in 2009 een rapport over de werkzaamheid van medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor de ziekte van Alzheimer (9). Het KCE stelde vast dat de enige interventie die een opname in een zorgcentrum in belangrijke mate kan uitstellen, bestaat uit professionele en langdurige ondersteuning van de mantelzorger. Het potentiële effect van deze niet-medicamenteuze interventie blijkt groter te zijn dan wat met de huidige beschikbare geneesmiddelen kon worden aangetoond (9).

Uit een systematisch literatuuroverzicht van het KCE (2011) over niet-farmacologische interventies bij dementie blijkt dat er 4 soorten interventies effectief zijn (bewijs van matige kwaliteit):

- 1/ gecombineerde psycho-educatieve/psychosociale interventies hebben een impact op mantelzorgers en op institutionalisering;
- 2/ opleiding van verzorgend personeel in instellingen vermindert het gebruik van dwangmaatregelen, maar andere effecten op de bewoners moeten nog onderzocht worden;
- 3/ programma's met lichaamsbeweging kunnen een positief effect hebben op de lichamelijke conditie en hebben uiteenlopende andere positieve effecten;
- 4/ cognitieve stimulering/training van de oudere kan op korte termijn een matig effect hebben op verschillende uitkomsten (1). Geen enkele van deze interventies is geëvalueerd bij personen met gevorderde dementie. De hier besproken RCT toont bij geïnstitutionaliseerde 80-plussers met gevorderde dementie een beperkt effect aan van een interventie gericht op communicatie en overleg waarin de familievertegenwoordiger van de persoon een centrale rol speelt.

Referenties zie website

Performantie van testen voor de detectie van majeure depressie bij personen met niet-ernstige dementie

Referentie

Goodarzi ZS, Mele BS, Roberts DJ, Holroyd-Leduc J. Depression case finding in individuals with dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:937-48. DOI: 10.1111/jgs.14713

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is de accuraatheid van verschillende testen voor het opsporen van depressie bij ouderen met niet-ernstige dementie die langdurig in een zorgcentrum verblijven of die niet geïnstitutionaliseerd zijn?

Achtergrond

De prevalentie van majeure depressie bij personen met dementie is aanzienlijk. Volgens een systematisch literatuuroverzicht (2015) bedraagt de prevalentie 12,7% op basis van de DSM-criteria en 42% op basis van criteria specifiek ontwikkeld voor het ontdekken van depressie bij personen met dementie (1). In een grote, prospectieve cohortstudie in de V.S. (2015) was de incidentie van depressie groter bij personen met dementie dan bij personen zonder dementie (OR van 2,64 met 95% BI van 2,43 tot 2,86) (2). Voor het opsporen van depressie bij personen met dementie worden verschillende meetinstrumenten voorgesteld. De hier besproken studie vergelijkt op een systematische manier de diagnostische accuraatheid van deze verschillende instrumenten (sensitiviteit, specificiteit en likelihood ratio's) versus de diagnostische standaardcriteria.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, PsycINFO (tot 27 mei 2015)
- grijze literatuur met inbegrip van abstracts van conferenties en websites van verenigingen en richtlijnen (werkwijze niet vermeld, zoekoperatie tussen 10 en 25 juni 2015)
- raadpleging van de auteurs van de oorspronkelijke studies in het geval van ontbrekende informatie
- beperkt tot Engelstalige studies.

Geselecteerde studies

- studies die bij personen met dementie de diagnostische accuraatheid onderzoeken van meetinstrumenten voor het opsporen van depressie versus de diagnostische standaardcriteria (*zie lijst**); studies die voldoende gegevens bevatten om de sensitiviteit, de specificiteit en de likelihood ratio's te kunnen berekenen
- exclusie van studies met onvoldoende informatie, niet-origineel onderzoek, niet bij mensen, niet gepubliceerd in het Engels of bij personen met dementie gerelateerd aan de ziekte van Parkinson
- selectie van 20 studies voor de kwalitatieve analyse en finale inclusie van 15 studies voor de meta-analyses.

Bestudeerde populatie

- 3 035 personen met dementie van wie 504 met depressie
- 34 tot 1 239 deelnemers per studie
- 4 studies in zorgcentra met langdurig verblijf en 11 studies bij niet-geïstitutionaliseerde personen
- gemiddelde leeftijd van 75,2 jaar (95% BI van 71,7 tot 78,7)
- gemiddelde MMSE-score van 11,2 tot 24,8; geen enkele studie includeerde personen met ernstige dementie (MMSE van 0 tot 10).

Uitkomstmeting

- gepoolde prevalentie van depressie bij personen met dementie
- diagnostische **accuraatheid** van de screeningsinstrumenten voor het opsporen van depressie bij personen met dementie: sensitiviteit, specificiteit en likelihood ratio's
- meta-analyses van studies die hetzelfde screeningsinstrument met dezelfde of verschillende afkappunten, met berekening van **ROC- en AUC-curves** en **pre- en posttest probabiliteit**.

Resultaten

- gepoolde prevalentie van depressie (15 studies): 30,3% (95% BI van 21,1 tot 38,5%) met aanzienlijke heterogeniteit (prevalentie van 5,4% tot 76,6%; $I^2=97,1\%$; $p<0,001$)
- prevalentie van majeure depressie in functie van de MMSE-score: 21,3% (95% BI van 14,4 tot 28,2) bij een MMSE-score van 21 tot 25; 38,4% (95% BI van 20,5 tot 56,3) bij een MMSE-score van 11 tot 20, met aanzienlijke heterogeniteit ($I^2=98,3\%$)
- prevalentie van majeure depressie bij niet-geïstitutionaliseerde personen: 32,3% (95% BI van 22,5 tot 42,1)
- accurate van de screeningsinstrumenten: meta-analyse alleen maar mogelijk met de resultaten van 3 testen: de Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD), de Geriatric Depression Scale-30 (GDS-30) en de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), waarvan 2 testen (de CSDD en de HDRS) meer accuraat blijken te zijn (*zie tabel 1*); de accurate van deze 2 testen varieert naargelang het gebruikte afkappunt (*zie tabel 2*); voor de andere diagnostische testen konden de auteurs geen meta-analyses uitvoeren omdat de studies te heterogeen waren (bijvoorbeeld op het vlak van diagnostische standaardcriteria) en waren de sensitiviteit en de specificiteit zeer variabel
- bij analyse van alleen de ouderen die nog thuis wonen, bleef de accurate van de CSDD en de GDS-30 zeer gelijklopend
- voor alle screeningsinstrumenten was de heterogeniteit aanzienlijk.

Tabel 1. Sensitiviteit en specificiteit (met 95% BI, I^2 -test en p-waarde) en positieve en negatieve likelihood ratio's (LR+ en LR- met 95% BI) van de CSDD, de GDS-30 en de HDRS voor het opsporen van majeure depressie bij personen met dementie.

Screeningsinstrument	Sensitiviteit (95% BI)	I^2	p	Specificiteit (95% BI)	I^2	p	LR+ (95% BI)	LR- (95% BI)
CSDD (10 studies)	0,84 (0,73 tot 0,91)	75,18	<0,001	0,80 (0,65 tot 0,90)	92,5	<0,001	4,21 (2,24 tot 7,88)	0,20 (0,12 tot 0,35)
GDS-30 (6 studies)	0,62 (0,45 tot 0,76)	87,08	<0,001	0,81 (0,75 tot 0,85)	72,87	<0,001	3,21 (2,52 tot 4,08)	0,47 (0,33 tot 0,69)
HDRS (4 studies)	0,86 (0,63 tot 0,96)	89,13	<0,001	0,84 (0,76 tot 0,90)	70,67	0,02	5,31 (3,60 tot 7,84)	0,17 (0,06 tot 0,49)

Tabel 2. Sensitiviteit en specificiteit van de CSDD en de HDRS in functie van de gekozen afkappunten (met 95% BI).

Screeningsinstrument en afkappunten	Sensitiviteit (95% BI)	Specificiteit (95% BI)
CSDD		
6	0,91 (0,82 tot 0,95)	0,73 (0,42 tot 0,91)
7	0,86 (0,74 tot 0,92)	0,75 (0,51 tot 0,90)
8	0,78 (0,67 tot 0,86)	0,84 (0,58 tot 0,95)
HDRS		
8	0,82 (0,55 tot 0,95)	0,85 (0,75 tot 0,91)
9	0,80 (0,57 tot 0,93)	0,87 (0,82 tot 0,91)
10	0,73 (0,55 tot 0,85)	0,89 (0,85 tot 0,92)

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er meerdere gevalideerde instrumenten bestaan voor het opsporen van depressie bij personen met dementie. De screeningsinstrumenten die een interview bevatten van de arts met de patiënt of met iemand uit de omgeving van de patiënt, namelijk de CSDD en de HDRS, hebben een hogere sensitiviteit en dus minder kans op een vals-negatief resultaat.

Financiering van de studie

Geen financiering door de farmaceutische industrie.

Belangenconflicten van de auteurs

3 van de 4 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van CIHR (Canadian Institutes for Health Research) en/of andere onderzoeksinstituten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Twee onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies en na de selectie van de abstracts van de studies werd de **interobservervariatie** berekend. Ze verwerkten de studiegegevens op een strikte en systematische manier. Drie onderzoekers evalueerden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit en het risico van bias op basis van de gevalideerde QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)-schaal en bij discrepantie raadpleegden ze een derde onderzoeker. De analyse van de gegevens gebeurde met gevalideerde testen, het random effects model, de I²-test en de Cochran's Q test. De onderzoekers contacteerden de auteurs van de oorspronkelijke studies om multipale publicatiebias te vermijden. Als de gegevens het toelieten, voerden ze univariate metaregressie-analyses uit om de mogelijke oorzaken van heterogeniteit op te sporen. Ze deden dit, waar mogelijk, in functie van covariabelen die in eerder literatuuronderzoek of via expertopinie waren vastgesteld: studieregio, type dementie, ernst van de dementie, MMSE-score, klinische setting en beoordelaar.

De auteurs zochten naar de oorzaak van de aanzienlijke heterogeniteit van de resultaten. Ze menen dat de uiteenlopende gebruikte afkappunten hiervoor verantwoordelijk zijn, maar zeer waarschijnlijk ook de verschillen in type dementie en de comorbiditeit (waarvan de gegevens niet vermeld zijn in de oorspronkelijke studies en dus ook niet geanalyseerd kunnen worden). Ze verwijzen ook naar een eerder systematisch literatuuroverzicht (2013) over bias en variatie in studies over de diagnostische accuraatheid van testen (3). Hierin zijn observer bias en differentiële verificatiebias vastgesteld en deze vormen van bias kunnen de sensitiviteit van het screeningsinstrument beïnvloeden.

Interpretatie van de resultaten

Depressie bij personen met dementie gaat gepaard met een verminderde cognitieve capaciteit, een vermindering van de fysieke capaciteiten, een toename van de mortaliteit, een meer frequente opname

in een zorginstelling, een daling van de kwaliteit van leven en een grotere belasting voor de zorgverleners (4). Het is dus belangrijk om majeure depressie op te sporen (gerichte screening) bij personen met dementie. Bij de bespreking in Minerva van een artikel over het effect van psychosociale interventies op onder andere depressieve symptomen bij patiënten met milde ziekte van Alzheimer, kwamen verschillende meetinstrumenten aan bod voor de evaluatie van depressieve symptomen (5,6). Het hier besproken systematisch literatuuroverzicht is een meer globale en synthetische weergave, maar wijst tevens op de beperkingen van de huidige kennis.

Slechts voor 3 screeningsinstrumenten waren er voldoende gegevens beschikbaar om een meta-analyse uit te voeren. De sensitiviteit van de GDS-30 is lager dan deze van de CSDD en de HDRS, en leidt dus tot een hoger risico van vals-negatieve resultaten.

De accurateheid van de CSDD en de HDRS is gelijklopend: de positieve likelihood ratio (of aantonende kracht van een positief testresultaat) bedroeg respectievelijk 4,2 en 5,3 (bijna een goed argument om depressie aan te tonen) en de **ontkennende kracht** respectievelijk 5 en 6 (ook bijna een goed argument om depressie uit te sluiten).

Om betrouwbare besluiten te kunnen formuleren op basis van deze resultaten moeten we rekening houden met enkele beperkingen van de studie. We kunnen de resultaten van de screeningsinstrumenten niet zomaar extrapoleren naar personen met ernstige dementie (die niet opgenomen waren in de meeste studies). Bij deze personen is het belangrijk om een differentiële diagnose te stellen tussen majeure depressie, apathie en delier (HGR 2016) (7). In de geïncludeerde studies werden gegevens over subtype of ernst van de dementie zelden systematisch gerapporteerd, waardoor informatie hierover ontbreekt. De methodologische beperkingen zijn vermeld in de vorige paragraaf.

Diagnostiek en therapeutische aanpak

Het therapeutische aspect van depressie bij personen met dementie komt niet aan bod in deze publicatie. Voor de zorgverlener is dat aspect essentieel om te bepalen of een gerichte screening aangewezen is. Minerva gaf in 2011 kort commentaar op een meta-analyse over de werkzaamheid van antidepressiva bij patiënten met dementie en depressie (8,9). We besloten dat er geen bewijs is dat een behandeling met antidepressiva effect heeft bij deze populatie. Een RCT (2013) bevestigde dat antidepressiva in vergelijking met placebo niet effectief zijn voor patiënten met depressie en dementie (10).

Niet-farmacologische interventies zijn echter wel effectief gebleken.

Minerva publiceerde in 2014 de bespreking van een literatuuroverzicht (2012) over het effect van een niet-medicamenteuze aanpak thuis door een mantelzorger op psychische symptomen en gedragsproblemen bij personen met dementie (11,12). Dit overzicht bevestigde de noodzaak aan structurele interventies met meerdere componenten, gericht op de noden van zorgverleners.

In 2013 gaf Minerva commentaar op een RCT (uitgevoerd in Denemarken) over de meerwaarde van een multicomponente psychosociale interventie boven alleen een gestructureerde opvolging bij patiënten met milde ziekte van Alzheimer en bij hun belangrijkste mantelzorger (5,6). Na 12 maanden leidde de interventie niet tot betere uitkomsten op het vlak van depressie, kwaliteit van leven en cognitieve capaciteiten noch bij de patiënt, noch bij de mantelzorger.

In 2014 publiceerde Minerva ook de bespreking van een review van de Cochrane Collaboration over het effect van psychologische interventies voor de behandeling van depressieve symptomen en angst bij personen met dementie (13,14). Uit deze review blijkt dat psychologische behandelingen effectief zijn bij deze populatie, maar de geïncludeerde studies waren klinisch sterk heterogeen en hadden methodologische beperkingen.

Een Canadese consensusconferentie over de diagnose en behandeling van dementie (2014) beveelt aan om bij personen met dementie een proefbehandeling met antidepressiva te overwegen indien onvoldoende respons op niet-farmacologische interventies of wanneer majeure depressie, ernstige dysthymie of ernstige emotionele labiliteit aanwezig is (niveau van aanbeveling 2A). Deze aanbevelingen wijzen er ook op dat er geen afdoend bewijs is voor het nut van antidepressiva bij de aanpak van gedragsproblemen door dementie (15).

Besluit van Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht met meta-analyses is van goede methodologische kwaliteit en toont een goede performantie aan van 2 screeningsinstrumenten voor het opsporen van depressie bij personen met niet-ernstige dementie: de Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) en de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

Voor de praktijk

De richtlijn van NICE over dementie vermeldt geen standaardcriteria voor het opsporen van depressie bij personen met dementie (16). NICE stelt antidepressiva voor als er naast dementie ook sprake is van ernstige depressie en verwijst hiervoor naar de richtlijn over depressie. Het hier besproken literatuuroverzicht toont aan dat de Cornell Scale for Depression in Dementia en de Hamilton Depression Rating Scale de voorkeur genieten als screeningsinstrument voor het opsporen van majeure depressie bij personen met dementie. Voor de behandeling van depressie bij patiënten met dementie is er bewijs dat niet-farmacologische interventies effectief zijn en dat antidepressiva niet nuttig zijn.

* Geëvalueerde screeningsinstrumenten

- CSDD (Cornell Scale for Depression in Dementia)
- GDS (Geriatric Depression Scale) (versies 4, 10, 15 en 30)
- HDRS (Hamilton Depression Rating Scale)
- csGDS (collateral source GDS)
- MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale)
- NORDD (Nijmegen Observed-Rated Depression Scale).

Diagnostische standaardcriteria

- DSM-III-R
- DSM-IV
- ICD-10 International Classification of Disease - 10
- PDC-dAD Provisional Diagnostic Criteria for Depression of Alzheimer's Disease
- RDC Research Diagnostic Criteria
- Structured Clinical Interview for DSM disorders.

Referenties zie website

Vermindert het toevoegen van evolocumab (een PCSK9-inhibitor) aan een statine het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen?

Referentie

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Verlaagt evolocumab (140 mg om de 2 weken of 420 mg per maand subcutaan) over een mediane periode van 26 maanden versus placebo het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een atherosclerotische cardiovasculaire aandoening en een LDL-cholesterolgehalte van minstens 70 mg/dl onder behandeling met statine?

Achtergrond

De PCSK9-inhibitoren zijn monoklonale antilichamen gericht tegen het enzym proproteïne convertase subtilisin/kexin type 9 dat een rol speelt in de regulatie van de LDL-receptoren in de lever. Ze vormen een nieuwe klasse hypolipemiërende middelen. In de meeste studies zijn deze geneesmiddelen geëvalueerd als toevoeging aan statines met of zonder andere hypolipemiërende middelen. In België zijn momenteel 2 PCSK9-inhibitoren beschikbaar: alirocumab en evolocumab. Van beide geneesmiddelen is aangetoond dat ze leiden tot een daling van het LDL-cholesterolgehalte (1,2). De hier besproken FOURIER-studie (2017) is de eerste studie die het effect onderzoekt van evolocumab toegevoegd aan een statine op de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten van 40 tot 85 jaar met een klinisch bewezen atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (voorgeschiedenis van myocardinfarct, niet-hemorragisch CVA, symptomatisch perifeer arterieel lijden) en bijkomende kenmerken van verhoogd cardiovasculair risico; LDL-C \geq 70 mg/dl of HDL-C \leq 100 mg/dl onder optimale hypolipemiërende behandeling (bij voorkeur een krachtig statine of atorvastatine aan minstens 20 mg per dag of een equivalent hiervan) met of zonder ezetimibe
- de exclusiecriteria zijn alleen vermeld in de bijlagen van de publicatie; de belangrijkste van de 25 vermelde exclusiecriteria zijn: recent myocardinfarct of CVA (minder dan 4 weken), hartinsufficiëntie NYHA-III of IV, voorgeschiedenis van hemorragisch CVA, hartchirurgie of revascularisatie gepland binnen de 3 maanden; ongecontroleerde hypertensie, onbehandelde of ongecontroleerde dysthyroïdie, ernstige nierinsufficiëntie, voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen bij de patiënt of een familielid, kanker, majeure actieve infectie, belangrijke pathologie (hematologisch, renaal, metabolisch, gastro-intestinaal of endocrien), patiënten die waarschijnlijk het studieprotocol niet zullen volgen
- inclusie van 27 564 patiënten; gemiddelde leeftijd van 62,5 jaar (SD=9); 75,4% mannen; 63% Europeanen; 81,1% van de patiënten had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis en 19,4% een niet-hemorragisch CVA; 80% van de patiënten had hypertensie en 37% diabetes; bijna

69,3% van de geïncludeerde patiënten gebruikte een krachtig statine, 30,4% minstens 20 mg per dag atorvastatine of een equivalent en 5,2% ezetimibe; 92,7% van de patiënten in de evolocumabgroep en 92% in de placebogroep nam aspirine of een ander antiaggregans, 75,6% een bèta-blokker en 78,2% een ACE-inhibitor, sartaan of aldosteronantagonist; bij de start van de studie bedroeg het mediane LDL-cholesterolgehalte 92 mg/dl.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multinationale studie (1 242 centra in 49 landen)
- behandeling: subcutane toediening van evolocumab (140 mg om de 2 weken of 420 mg per maand) (n=13 784) of van placebo (n=13 780)
- intention-to-treat-analyse, zonder **imputatie van ontbrekende gegevens**
- stratificatie in functie van de initiële LDL-C (<85 of ≥85 mg/dl) en studieregio
- mediane follow-up van 26 maanden
- **centrale toewijzing** van de gebeurtenissen.

Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaat van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen (eerste gebeurtenis): cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, CVA, hospitalisatie voor instabiele angor, coronaire revascularisatie
- belangrijkste secundaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of CVA
- veiligheid: ongewenste effecten en laboratoriumgegevens.

Resultaten

- 12,5% van de patiënten stopte vroegtijdig met de studie; gegevens na 2 jaar beschikbaar voor 94% van de patiënten
- samengestelde primaire uitkomstmaat van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen: 9,8% van de patiënten in de evolocumabgroep versus 11,3% in de placebogroep (HR 0,85; 95% BI van 0,79 tot 0,92; p<0,001)
- secundaire uitkomstmaten:
 - belangrijkste secundaire uitkomstmaat (samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of CVA): 5,9% van de patiënten in de evolocumabgroep versus 7,4% in de placebogroep (HR 0,80; 95% BI van 0,73 tot 0,88; p<0,001)
 - LDL-C: gemiddelde absolute risicoreductie na 48 weken van 56 mg/dl (95% BI van 55 tot 57) met evolocumab versus placebo tot een LDL-C van mediaan 30 mg/dl (95% BI van 19 tot 46) in de evolocumabgroep; de relatieve risicoreductie na 48 weken in de evolocumabgroep versus placebo bedroeg 59% (95% BI van 58 tot 60) (=percentage kleinste kwadraten gemiddelde)
 - geen verschil voor globale of cardiovasculaire mortaliteit
 - in de evolocumabgroep verminderde het risico van myocardinfarct, CVA of coronaire revascularisatie
- veiligheid: geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen voor alle ongewenste effecten; ernstige ongewenste effecten leidden tot stopzetting van de studie bij 1,6% van de patiënten in de evolocumabgroep en bij 1,5% in de placebogroep; statistisch significant meer patiënten met reacties op de plaats van injectie in de evolocumabgroep; meer patiënten in de evolocumabgroep met ontstaan van diabetes (HR 1,05; 95% BI van 0,94 tot 1,17).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in hun studie PCSK9-inhibitie met evolocumab toegevoegd aan statines het LDL-cholesterolgehalte vermindert tot een mediane waarde van 30 mg/dl en het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen doet dalen. Deze bevindingen tonen aan dat patiënten met een

atherosclerotische cardiovasculaire aandoening baat hebben bij een vermindering van het LDL-cholesterolgehalte tot onder de huidige streefwaarden.

Financiering van de studie

Firma Amgen die evolocumab op de markt brengt, en die meewerkte aan het studieprotocol en verantwoordelijk was voor de gegevensverzameling.

Belangenconflicten van de auteurs

Alle auteurs verklaren ofwel werknemer te zijn van Amgen (3), ofwel vergoedingen te hebben ontvangen van Amgen voor deze studie (5) ofwel vergoedingen te hebben ontvangen van Amgen en/of andere farmaceutische firma's voor ander werk (allen behalve 2 werknemers van Amgen).

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het uitvoerend comité van de studie werkte samen met de firma Amgen het studieprotocol uit. Amgen brengt evolocumab op de markt, financierde deze studie en vergoedde ook de meeste auteurs.

De randomisatiemethode via een centraal computersysteem lijkt correct. De auteurs stratificeerden de patiënten in functie van de initiële LDL-C (< of ≥ 85 mg/dl) en van de studieregio.

De auteurs vermelden dat ze hun analyses uitvoerden volgens het intention-to-treat-principe, maar ook dat ze de ontbrekende gegevens niet imputeerden.

De power van de studie (90%) is verrassend genoeg initieel berekend op basis van de belangrijkste secundaire uitkomstmaat (minstens 15% relatieve risicoreductie) en niet op basis van de primaire uitkomstmaat. In de bijlage van de publicatie verduidelijken de auteurs dat hun keuze overeenkomt met 99,8% power voor de primaire uitkomstmaat. De hazard ratio's zijn zoals aanbevolen berekend volgens het **Cox proportional hazards model**.

De systematische review van de Cochrane Collaboration (2017) over het effect van PCSK9-inhibitoren voor primaire en secundaire preventie van cardiovasculair lijden besluit dat de methodologische kwaliteit van de FOURIER-studie goed is, maar dat de financiering door de producent van evolocumab een beperking vormt (3).

Interpretatie van de resultaten

De deelnemers aan deze studie zijn patiënten met een (zeer) hoog cardiovasculair risico: voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen en bovendien ook cardiovasculaire risicofactoren (80% had hypertensie, 37% diabetes en 28 tot 29% rookte actief). Naast hun hypolipemiërende behandeling kregen de deelnemers ook antiaggregantia, bèta-blokkers en ACE-inhibitoren (of een sartaan).

De auteurs vermelden dat de effectgrootte van de primaire en van de belangrijkste secundaire uitkomstmaat volgens hun berekening toeneemt met de tijd en dus verhoogt na 1 jaar behandeling. Het positieve effect bleef consistent in de verschillende subgroepanalyses (in functie van leeftijd, geslacht, type cardiovasculaire aandoening, initiële LDL-C, intensiteit van de statinebehandeling of dosering van evolocumab).

In hun bespreking vermelden de auteurs dat 74 patiënten gedurende 2 jaar behandeld moeten worden om 1 supplementair geval van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of CVA te vermijden. Bij dit NNT geven ze echter geen betrouwbaarheidsinterval. Op basis van tabel 2 in de publicatie berekenden we zelf een 95% betrouwbaarheidsinterval van 50 tot 119.

Zoals in de meeste studies met andere PCSK9-inhibitoren (alirocumab), zijn ook in deze studie de deelnemers gemiddeld jonger dan 63 jaar (4).

Ongewenste effecten

Op het vlak van ongewenste effecten van evolocumab is deze studie geruststellend: alleen reacties op de plaats van injectie komen frequenter maar zelden voor in vergelijking met placebo. Het aantal en

het type exclusiecriteria (*zie samenvatting*) geven aan dat het hier gaat om een duidelijk selecte groep patiënten. In de dagelijkse praktijk zou de incidentie van ongewenste effecten heel anders kunnen zijn. Volgens de Samenvatting van de Productkenmerken (SPK) zijn volgende ongewenste effecten het meest vastgesteld in studies: nasofaryngitis, infecties van de bovenste luchtwegen, misselijkheid, rugpijn en artralgie.

In een open studie over het effect van evolocumab op langere termijn (tot 4 jaar) stellen de auteurs geen toename vast van de ongewenste effecten bij een langdurige behandeling (5).

Na toediening van evolocumab is in zeldzame gevallen ontwikkeling van bindende antilichamen vastgesteld, zonder positieve test voor neutraliserende antilichamen en zonder effect op de veiligheid van het geneesmiddel. Het EMA heeft gevraagd om dit aspect aandachtig op te volgen (Risk Management Plan in het European Public Assessment Report (EPAR)).

Volgens een netwerk meta-analyse kunnen PCSK9-inhibitoren het risico van neurocognitieve aandoeningen verhogen (6).

In 2017 werden de resultaten gepubliceerd van de SPIRE-studies over het effect van het gehumaniseerd monoklonaal antilichaam bococizumab, een andere PCSK9-inhibitor (7). Ongewenste effecten kwamen meer voor in de bococizumabgroep dan in de placebogroep, maar het verschil was alleen statistisch significant voor reacties op de plaats van injectie. De SPIRE-studies zijn vroegtijdig afgebroken wegens de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen bij behandeling met bococizumab (8).

Resultaten in perspectief

De auteurs besluiten dat hun resultaten aantonen dat patiënten met een atherosclerotische cardiovasculaire aandoening baat hebben bij een vermindering van het LDL-cholesterolgehalte tot onder de huidige streefwaarden. Die redenering is volgens ons niet correct. Net zoals bij de statines blijft het hypothetisch om een klinisch voordeel toe te kennen aan alleen het verlagen van het LDL-cholesterolgehalte... al moeten we toegeven dat het LDL-cholesterolgehalte momenteel de enige beschikbare, objectieve parameter is om het effect van deze hypolipemiërende geneesmiddelen te evalueren.

De auteurs van de systematische review van de Cochrane Collaboration (2017) includeerden 20 studies over het effect van de PCSK9-inhibitoren alirocumab, bococizumab en evolocumab (onder andere de hier besproken RCT) (3). Ze besluiten dat PCSK9-inhibitoren maar leiden tot een bescheiden daling van de absolute risico's (dikwijls minder dan 1%), dat er weinig of geen verschil is voor mortaliteit en dat de kwaliteit van de bewijskracht versus andere actieve behandelingen gering tot zeer gering is.

In de historische 4S-studie over het effect van simvastatine in secundaire preventie (na een infarct, in realiteit dus in tertiaire preventie) kwam men tot een NNT over 5,4 jaar van 30 voor globale mortaliteit en van 10 voor globale mortaliteit en alle atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (9). In de hier besproken FOURIER-studie bedraagt de NNT echter 74 over 2 jaar voor de samengestelde primaire uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of CVA, terwijl de dagelijkse kostprijs van evolocumab in België 75 maal hoger ligt dan deze van simvastatine aan een dosis van 40 mg per dag. Deze (zeer) korte studie toont geen voordeel aan van evolocumab op het vlak van globale of cardiovasculaire mortaliteit.

Besluit van Minerva

Deze RCT is van goede methodologische kwaliteit en includeert een groot aantal patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico (met antecedenten van atherosclerotische gebeurtenissen en met risicofactoren) die behandeld worden met statines en andere cardiovasculaire geneesmiddelen (antiaggregantia, bèta-blokkers, ACE-inhibitoren of sartanen,...). Het toevoegen van evolocumab versus placebo aan deze behandelingen gedurende mediaan 26 maanden heeft een beperkt effect op cardiovasculaire morbiditeit, maar geen effect op globale of cardiovasculaire mortaliteit.

Voor de praktijk

Volgens de richtlijn van de European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS 2016) kan men, op basis van expertenconsensus, PCSK9-inhibitoren in overweging nemen om het cholesterolgehalte te verlagen bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico en met een aanhoudend hoog LDL-cholesterolgehalte ondanks behandeling met de maximaal verdragen dosis statine in associatie met ezetimibe, of bij patiënten met statine-intolerantie (10). De hier besproken FOURIER-studie toont aan dat het toevoegen van evolocumab aan een optimale medicamenteuze behandeling in beperkte mate de cardiovasculaire morbiditeit doet dalen en geen bewezen effect heeft op mortaliteit bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. De studie was te kort om het reële klinische nut (werkzaamheid en veiligheid) te kunnen evalueren van dit type behandeling.

Merkmamen

- evolocumab: Repatha®
- alirocumab: Praluent®

Referenties

1. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858
3. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub2
4. Jones PH, Bays HE, Chaudhari U, et al. Safety of alirocumab (a PCSK9 monoclonal antibody) from 14 randomized trials. *Am J Cardiol* 2016;118:1805-11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.08.072
5. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the open-label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol* 2017;2:598-607. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0747
6. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:536-45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv563
7. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1527-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1701488
8. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al ; SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med* 2017;376:1517-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1614062
9. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)90566-5
10. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018



Non-inferioriteitsstudies: als het risico van een geneesmiddel ‘zogezegd’ niet inferieur is aan het risico van placebo... zelfs al is het hoger

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Voorzichtig zijn bij de interpretatie van non-inferioriteitsstudies... Daar heeft Minerva al in meerdere methodologische bijdragen op gewezen, vooral in verband met de keuze van de non-inferioriteitsmarge (1-4).

In de richtlijnen aan farmaceutische firma's voor de evaluatie van de cardiovasculaire veiligheid van nieuwe geneesmiddelen heeft de Food and Drug Administration (FDA) een non-inferioriteitsmarge vastgelegd van 1,3 (5). In die context is in een studie over de cardiovasculaire veiligheid van liraglutide dan ook gekozen voor een non-inferioriteitsmarge van 1,3 (6). Deze studie van Marso et al. is ook besproken in Minerva (7). Klinisch gezien betekent dit dat, volgens het initiële protocol, liraglutide niet bestempeld kan worden als inferieur aan placebo als het geneesmiddel niet tot meer dan 30% cardiovasculaire gebeurtenissen (morbiditeit en mortaliteit) leidt dan placebo.

In deze methodologische bijdrage willen we de aandacht vestigen op enkele belangrijke aspecten bij het toepassen van non-inferioriteitsstudies in de context van cardiovasculaire veiligheid van antidiabetica: de samengestelde uitkomstmaten, de incidentie van de samengestelde uitkomstmaten en de incidentie van de afzonderlijke elementen van de samengestelde uitkomstmaten.

- *Aantal te registreren gebeurtenissen*

In een bespreking van de consequenties van de FDA-aanbeveling geven Menon en Lincoff duidelijk aan dat bij het uitvoeren van non-inferioriteitsstudies het aantal te registreren gebeurtenissen voor de primaire uitkomstmaat essentieel is en afhangt van de gekozen non-inferioriteitsmarge, de power van de studie (zie tabel 1) en de hazard ratio (zie tabel 2) (8). Voor premarketingstudies is een non-inferioriteitsmarge van 1,8 aanvaard om een dossier van een nieuw geneesmiddel te kunnen indienen.

Tabel 1. Aantal vereiste gebeurtenissen in functie van de drempel voor non-inferioriteit en de power van de studie.

Drempel voor non-inferioriteit	Power van de studie		
	80%	85%	90%
1,8	91	105	122
1,3	456	522	611

Bron: Menon V, Lincoff AM. Cardiovascular safety evaluation in the development of new drugs for diabetes mellitus. Circulation 2014;129(25):2705-13.

Tabel 2. Drie voorbeelden: aantal vereiste gebeurtenissen in functie van de hazard ratio (van het resultaat) voor een beter resultaat, hetzelfde resultaat of een minder goed resultaat van het actieve geneesmiddel versus vergelijking (placebo) en in functie van de gekozen drempel voor non-inferioriteit.

Hazard ratio	Drempel voor non-inferioriteit	
	<1,8	<1,3
0,80	64	179
1	122	611
1,1	174	1 505

Bron: Menon V, Lincoff AM. Cardiovascular safety evaluation in the development of new drugs for diabetes mellitus. Circulation 2014;129(25):2705-13 (aangepaste versie).

Hoe smaller de non-inferioriteitsmarge, hoe meer gebeurtenissen er moeten geregistreerd worden. Hoe geringer het aantal gebeurtenissen, hoe ruimer het 95% betrouwbaarheidsinterval wordt. Bij de inclusie van veel hoogrisicopatiënten kan de verwachte studieduur korter zijn omdat er zich dan meer

gebeurtenissen zullen voordoen over een kortere periode. Non-inferioriteitsstudies richten zich dus op populaties met een hoger risico.

Dat kan leiden tot een vroegtijdige beëindiging van de studie als men in intermediaire analyses vaststelt dat het aantal te registreren gebeurtenissen bereikt is. Bij deze procedure is de interpretatie van de resultaten echter problematisch.

- *De eerste geregistreerde gebeurtenis*

In studies met samengestelde primaire uitkomstmaten is het telkens de eerste gebeurtenis die in aanmerking komt voor een bepaalde patiënt. De EMPA-REG-studie met de SGLT2-inhibitor empagliflozine (9,10) en de LEADER-studie met het GLP-1-analoog liraglutide (6) hebben een voordeel aangetoond van deze geneesmiddelen versus placebo op het vlak van cardiovasculaire preventie. De power in beide studies bedroeg 90% uitgaande van een hazard ratio van 1. Beide studies includeerden patiënten met een hoog cardiovasculair risico.

De samengestelde primaire uitkomstmaat bestond uit niet-fataal myocardiinfarct, niet-fataal CVA en cardiovasculaire sterfte. Bij de analyse van deze samengestelde uitkomstmaat zien we dat de significantie van de samengestelde primaire uitkomstmaat bepaald werd door de cardiovasculaire sterfte, de enige component met een statistisch significant verschil (11).

Uitkomstmaat	EMPA-REG empagliflozine/placebo HR (95% BI) p-waarde	LEADER liraglutide/placebo HR (95% BI) p-waarde
Samengestelde primaire uitkomstmaat	0,86 (0,74 tot 0,99) p-waarde voor non-inferioriteit <0,001 p-waarde voor superioriteit =0,04	0,87 (0,78 tot 0,97) p-waarde voor non-inferioriteit <0,001 p-waarde voor superioriteit =0,01
Niet-fataal myocardiinfarct	0,87 (0,70 tot 1,09) p=0,22	0,88 (0,75 tot 1,03) p=0,11
Niet-fataal CVA	1,24 (0,92 tot 1,67) p=0,16	0,89 (0,72 tot 1,11) p=0,30
Cardiovasculaire sterfte	0,62 (0,49 tot 0,77) p<0,001	0,78 (0,66 tot 0,93) p=0,007

Het risico van CVA zou verhogen met 67% bij toediening van empagliflozine.

Net zoals Minerva bij de bespreking van de EMPA-REG-studie, wijzen Menon en Lincoff erop dat de daling in cardiovasculaire sterfte een onverwacht resultaat is dat niet overeenstemt met de resultaten van talrijke andere studies over de werkzaamheid van nieuwe antidiabetica (6-8). Deze daling in cardiovasculaire sterfte was al vroeg in de studie merkbaar en is niet bevestigd in andere studies. Deze bevinding die mogelijk aan het toeval te wijten is, zou zeker moeten bevestigd worden in superioriteitsstudies (11). Menon en Lincoff benadrukken ook dat de doelstelling van non-inferioriteitsstudies in deze context van cardiovasculaire veiligheid ertoe leidt dat patiënten met een lager risico of met een pathologie in een vroeger stadium niet opgenomen worden. Deze populatie zou nochtans baat kunnen hebben bij een werkzame preventieve behandeling (8).

Besluit

Non-inferioriteitsstudies richten zich op hoogerisicopopulaties, vooral in onderzoek naar de werkzaamheid van nieuwe geneesmiddelen voor diabetes. We moeten hiermee rekening houden bij de interpretatie van de resultaten van non-inferioriteitsstudies, resultaten die ook bevestigd moeten worden in correct opgezette superioriteitsstudies.

Referenties zie website