

Sterke ondervertegenwoordiging van ouderen in onderzoek

D. RHEBERGEN



ARTIKEL



Op 13 april 2018 kopte *The New York Times*: 'The clinical trial is open. The elderly need not apply' (Span 2018). Paula Span, journaliste, belicht in dit artikel de ondervertegenwoordiging van ouderen in wetenschappelijk onderzoek. Zij refereert hierbij naar een studie van Cogswell en collega's, gepubliceerd in maart 2018 in de *JAMA*. In deze nationale survey werden gemiddelde waarden van natrium in 24-uursurine onderzocht. De auteurs concludeerden dat deze waarden kunnen dienen als '*benchmark for future studies*'. Echter, de leeftijd van de participanten was 20 tot 69 jaar. Referentiewaarden uit dit onderzoek zullen derhalve slecht toepasbaar zijn op 70+-ers. Naar aanleiding van vragen van Paula Span stelt het Center for Disease Control and Prevention (CDC), een van de instellingen waar de studie werd uitgevoerd, dat ouderen in deze studie werden geëxcludeerd, omdat verzamelen van 24-uursurine voor hen wellicht lastig zou zijn.

In diverse gebieden binnen de geneeskunde is er sprake van ondervertegenwoordiging van ouderen in wetenschappelijke studies, bijvoorbeeld bij kankeronderzoek. Meer dan 60% van de patiënten met kanker is op leeftijd en wegens de demografische veranderingen zal dat in 2040 zelfs 70% zijn. Echter, de Food and Drug Administration (FDA) heeft een sterke ondervertegenwoordiging van ouderen in kankeronderzoek aangetoond. Zo is een vijfde van de patiënten met borstkanker ouder dan 75 jaar, terwijl slechts 4% van de trialdeelnemers van deze leeftijdsgroep is (Graham 2017).

Oorzaken van ondervertegenwoordiging

De participatie van ouderen in trials wordt door diverse oorzaken belemmerd (Konrat e.a. 2012). Allereerst leiden onterechte leeftijdsgrenzen tot exclusie van ouderen. Veelal worden leeftijdsgrenzen gehanteerd van 18 tot 65 jaar, terwijl de aandoening waar het medicijn voor bedoeld is, niet zelden de hoogste prevalentie heeft bij ouderen. Ten tweede worden dikwijls strenge exclusiecriteria gehanteerd. Zo is de aanwezigheid van polyfarmacie, comorbiditeit of middelenmisbruik vaak reden voor exclusie. Daarnaast is het voor ouderen wegens verminderde mobiliteit soms moeilijk te participeren in onderzoek, bijvoorbeeld als de trial diverse bezoeken aan een ziekenhuis vereist. Ten slotte leidt leeftijdsdiscriminatie, waarbij de dokter op basis van vooroordelen over deze groep terughoudend is een trial aan ouderen aan te bieden, tot verdere afname van het percentage ouderen in trials.

Ook in de psychiatrie

Ook bij onderzoek binnen de psychiatrie is ondervertegenwoordiging van ouderen prominent aanwezig. Kennedy-Martin e.a. (2015) concludeerden dat (een voorgeschiedenis van) middelenmisbruik, suïciderisico, comorbiditeit en medicatiegebruik veelgebruikte redenen waren voor exclusie bij onderzoek

binnen de psychiatrie. Zetin en Hoepner (2007) onderzochten hoeveel mensen van een algemene ggz-polikliniek zouden kunnen participeren in een trial met een antidepressivum, waarbij vaak toegepaste in- en exclusiecriteria werden gehanteerd: 91% van de mensen werd geëxcludeerd. Indien de criteria werden gereduceerd tot de minimaal noodzakelijke wat betreft veiligheid en diagnostische validiteit, kon 75% van de patiënten niet participeren.

Ook leeftijdsdiscriminatie speelt een rol binnen de psychiatrie. Niet zelden zijn klinici terughoudend met het indiceren van ouderen voor bijvoorbeeld (onderzoek naar) elektroconvulsie therapie (ECT). Dat dit onterecht is, bewezen Geduldig en Kellner (2016): oudere leeftijd is juist een predictor voor betere respons bij ECT.

Gevolgen voor de klinische praktijk

Uitsluiting van ouderen bij onderzoek heeft grote gevolgen voor de klinische praktijk. Leeftijdgerelateerde veranderingen in farmacokinetiek en -dynamiek kunnen leiden tot veranderingen in effectiviteit en bijwerkingenprofiel, die buiten het zicht blijven als ouderen niet in trials participeren. Tevens zijn tot op heden gerandomiseerde klinische trials (RCT's) de belangrijkste methoden om therapeutische hypothesen te toetsen. RCT's vormen vervolgens de basis voor meta-analyses, waarop richtlijnen zich baseren. Het wordt dan ook moeilijk *evidence-based practice* toe te passen bij ouderen, aangezien data ontbreken. Enerzijds kan dit leiden tot onderbehandeling: er is onvoldoende onderzocht wat de mogelijke effectiviteit is bij ouderen, en ouderen wordt derhalve een potentieel werkzame therapie onthouden. Anderzijds is er een risico op overbehandeling en bijwerkingen, indien medicijnen toch worden toegepast, zonder voldoende bewijs van de werkzaamheid en inzicht in bijwerkingen. In Nederland is ongeveer 10% van de ziekenhuisopnames bij 70+-ers gerelateerd aan geneesmiddelengebruik (Van den Bemt & Egberts 2006). Een deel van deze opnames is wellicht te voorkomen, onder meer door beter inzicht in (bij)werking van medicijnen bij ouderen.

Op dit moment vertegenwoordigen mensen ouder dan 65 jaar ongeveer 18,5% van de Nederlandse bevolking. In 2040 zal dat zijn gestegen naar 26,2% (www.Statline.CBS.nl). De noodzaak is dan ook groter dan ooit om een goede vertegenwoordiging van ouderen in klinische trials te verkrijgen.

Diverse instanties in Nederland hebben aandacht besteed aan dit probleem. Zo gaf ZonMw in 2011 een subsidie aan het Top-instituut Gezond Ouder (ti-go) voor de oprichting van het Institute for Evidence-based Medicine in Old Age (iEMO). Dit kon hiermee o.a. twee trials verrichten (iEMO 80+ Schildklier Studie en iVitality-studie), respectievelijk naar het effect van schildklierhormoon bij 80+-ers en naar de effecten van het inzetten van moderne technologie zoals internet en smartphones op de participatie van ouderen in studies.

Nog weinig vooruitgang

Hoewel dit goede initiatieven zijn, is er tot op heden nog weinig veranderd in de participatie van ouderen in onderzoek naar psychiatrische aandoeningen. Dit wordt onder meer zichtbaar in recent onderzoek naar veelbelovende nieuwe behandelingen. Zo is er de laatste jaren groeiende aandacht voor toepassing van ketamine bij therapieresistente depressie, alsmede de toepassing van transcraniële magnetische stimulatie (TMS) voor diverse aandoeningen. Ouderen zijn hierbij nog steeds ondervertegenwoordigd. Zo hanteerden onder anderen Singh e.a. (2016) in een recente studie naar ketamine strikte leeftijds-grenzen als inclusie criterium (18-64 jaar). Zelfs in een studie naar neurocogni-

LITERATUUR

- Bemt PMLA van den, Egberts TCG. Hospital admissions related to medication (HARM). Een prospectief, multicenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Utrecht: Division of Pharmacoepidemiology & Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences; 2006.
- Cogswell ME, Loria CM, Terry AL, Zhao L, Wang CY, e.a. Estimated 24-hour urinary sodium and potassium excretion in US adults. JAMA 2018; 319: 1209-20.
- Geduldig ET, Kellner CH. Electroconvulsive therapy in the elderly: new findings in geriatric depression. Curr Psychiatry Rep 2016; 18: 40.
- Graham J. Clinical trials for cancer could use more older people. Washington Post. 23-7-2017.
- Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, Robinson S, Johnston J. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. Trials 2015; 3: 495.
- Konrat C, Boutron I, Trinquart L, Auleley GR, Ricordeau P, Ravaud P. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. PLoS One 2012; 7: e33559.
- Marck M van der, Smeulders E, Olde Rikkert M. Leidraad voor medisch wetenschappelijk onderzoek bij ouderen. Nijmegen: Geriatrie Radboudumc; 2017.
- Murrough JW, Burdick KE, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, e.a. Neurocognitive effects of ketamine and association with antidepressant response in individuals with treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. Neuropsychopharmacology 2015; 40: 1084-90.

tieve effecten van ketamine was de gemiddelde leeftijd slechts 46,2 (SD: 12,2) jaar (Murrough e.a. 2015). Ook bij studies naar de (bij)werking van TMS wordt ondervertegenwoordiging van ouderen geconstateerd. Sabesan e.a. (2015) concluderen dat ouderen op ontorechte gronden nog veelal geëxcludeerd worden van klinische trials naar TMS.

Aanbevelingen

In januari 2018 heeft het National Institute of Health (NIH) nieuwe richtlijnen uitgebracht voor door dit instituut gefinancierd onderzoek. Subsidieaanvragers moeten duidelijk maken hoe zij alle leeftijdscategorieën in hun onderzoeksvoorstel betrekken. Dit zou ook in Nederland toegepast moeten worden.

Wel werd in Nederland in 2017 de Leidraad voor medisch wetenschappelijk onderzoek bij ouderen (Van der Marck e.a. 2017) gepubliceerd. Deze bevat 45 aanbevelingen voor onderzoek bij ouderen, onder meer door keuzeopties te geven in de *informed-consent procedure*, te inventariseren of naasten ingezet kunnen worden om de studie goed te doorlopen, huisbezoeken te organiseren, gebruik te maken van digitale media, etcetera. De leidraad is onderschreven door de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, maar bevat geen specifieke praktische aanbevelingen voor de participatie van ouderen met psychiatrische aandoeningen, behoudens de algemeen geldende adviezen en adviezen omtrent wilsonbekwaamheid. Ten slotte kan geconcludeerd worden dat een bovenste leeftijdsgrens in trials verlaten dient te worden, en slechts de hoogstnoodzakelijke exclusiecriteria gehanteerd moeten worden.

In hoeverre deze initiatieven er in de praktijk toe gaan leiden dat er daadwerkelijk meer ouderen zullen participeren in onderzoek zal moeten blijken. Met de komende vergrijzing is betere vertegenwoordiging van ouderen in onderzoek echter van groot belang. Immers: de Nederlandse bevolking houdt niet op bij 65 jaar.

- Sabesan P, Lankappa S, Khalifa N, Krishnan V, Gandhi R, e.a. Transcranial magnetic stimulation for geriatric depression: Promises and pitfalls. *World J Psychiatry* 2015; 5: 170-81.
- Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, e.a. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 816-26.
- Span P. The clinical trial is open. The elderly need not apply. *New York Times*. 13-4-2018.
- Zetin M, Hoepner CT. Relevance of exclusion criteria in antidepressant clinical trials: a replication study. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 295-301.

AUTEUR

DIDI RHEBERGEN, ouderenpsychiater en onderzoeker, afd. Psychiatrie en Amsterdam Public Health research institute, Amsterdam UMC en GGZ inGeest, Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. D. Rhebergen, GGZ inGeest, locatie De Nieuwe Valerius, Amstelveenseweg 589, 1081 JC Amsterdam.
E-mail: d.rhebergen@ggzingeest.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld

TITLE IN ENGLISH

Strong underrepresentation of older people in research