

A large, stylized white owl logo is positioned on the left side of the page. The owl's head is at the top, with its body and tail feathers extending downwards. The word 'Minerva' is written in a large, bold, yellow font across the owl's face.

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Zorg bij het levenseinde: is er ook hier nood aan 'evidentie'?	129
	P. Chevalier, K. Soenen, JP. Sturtewagen, M. Vanhalewyn	
Minerva	Medicamenteuze behandeling van dementie	130
	B. Michiels	
	Palliatieve zorg bij het levenseinde: zijn er bewijzen?	132
	JP. Sturtewagen, P. Chevalier	
	Gestructureerde groepseducatie bij recent vastgestelde type 2-diabetes	136
	G. Goderis	
	Kunnen de resultaten van een spirometrie helpen bij rookstop?	138
	J. Vandevoorde	
	Functionele buikpijn bij kinderen behandelen met hypnosetherapie?	140
	M. Van Winckel	
	Dimeticon versus malathion voor de behandeling van hoofdluis?	142
	R. Vander Stichele, H. Lapeere	
EBM-begrippen	Evaluatie van de kwaliteit van studies	144
	Verklarende woordenlijst	

November 2008

volume 7 ~ nummer 9



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence-Based Medicine (EBM)



Lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: www.isdbweb.org

• Redactiecomité

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre, Pierre Chevalier
- Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman, Anne Vanwelde

• Redactieraad

Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels

• Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx
 UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent
 09 332 24 55 ~ 09 332 49 67
 redactie@minerva-ebm.be

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Tom Poelman, Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenvermenging

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenvermenging schriftelijk bekend aan de redactie.

Minerva komt tot stand met de financiële steun van het RIZIV, dat de redactionele onafhankelijkheid respecteert.



Dit tijdschrift komt tot stand met steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), Domus Medica en SSMG.



Werkten mee aan dit nummer:

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- G. Goderis, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
- H. Lapeere, Dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- K. Soenen, Minerva
- JP. Sturtewagen, Projekt Farmaka, Gent
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- M. Van Winckel, Dienst Pediatrie, Maag-, Darm- en Leverziekten, Universitair Ziekenhuis, Gent
- R. Vander Stichele, Vakgroep Farmacologie, Heymansinstituut, Universiteit Gent
- J. Vandevoorde, Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Vrije Universiteit Brussel
- M. Vanhalewyn, Société Scientifique de Médecine Générale, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Zorg bij het levenseinde... is er ook hier nood aan 'evidentie'?

P. Chevalier, K. Soenen, JP. Sturtewagen, M. Vanhalewyn

Evidentie

In dit Minervanummer vind je een ongewoon lange bespreking van een systematisch literatuuroverzicht over de zorg bij het levenseinde^{1,2}.

Waarom kozen we voor een dergelijke uitgebreide bespreking? Dit literatuuroverzicht behandelt een zeer uitgebreid onderwerp met twee terreinen: enerzijds het effect van medicamenteuze of niet-medicamenteuze behandeling op een aantal symptomen (pijn, dyspnoe, depressie) en anderzijds de organisatie van de zorg met een aantal precieze doelstellingen. Op de eerste plaats selecteerden we deze publicatie omdat palliatieve zorg zelden aan bod komt in Minerva, terwijl het toch zeer belangrijk is voor de eerstelijns. Een andere reden is het feit dat de auteurs een evidence-based-methodologie toepassen op een onderwerp waarbij expertopinions veel talrijker zijn dan gerandomiseerde, gecontroleerde studies.

Reeds eerder gebruikte La Revue Prescrire de EBM-methodologie om resultaten over palliatieve zorg te evalueren. Op het einde van de vorige eeuw (niet meer dan tien jaar geleden!) stelde men in opleidingen medroxyprogesteron voor bij patiënten met gevorderde kanker om gewichtsverlies en anorexie tegen te gaan. La Revue Prescrire onderzocht grondig de studies en besloot dat medroxyprogesteron in het beste geval leidt tot behoud van het gewicht of tot een toename met drie kg (mediaan) en geen invloed heeft op de kwaliteit van leven³. Tot zover de duidelijke evidence-based conclusie...

Van evidentie tot kwaliteit van leven

Brunnhuber et al. wagen zich eveneens aan de moeilijke oefening om in de literatuur op zoek te gaan naar evidentie op vlak van palliatieve zorg⁴. De auteurs passen hiervoor strikt de zoek- en evaluatiestrategie van Clinical Evidence toe. Ze geven onder meer een overzicht van de gevonden evidentie wat betreft evaluatie en behandeling van symptomen. Ook andere elementen komen aan bod zoals relationele aspecten tussen patiënt en zorgverstrekkers, noden op het vlak van de zorg, voorkeur van de patiënt met vergevorderde ziekte, coördinatie van de zorg... Deze aspecten bevinden zich echter niet in het hoofdstuk over de gevonden evidentie, maar wel in het hoofdstuk 'Achtergrond'. Hierin kunnen we verschillende vaststellingen terugvinden: meer stress bij de zorgverstrekkers gaat samen met het verergeren van de symptomen bij de patiënt, met meer institutionalisering en met geringere zorgkwaliteit.

Op basis van het causale verband tussen stress en vermindering van de zorgkwaliteit vermelden Brunnhuber et al. ook dat andere auteurs op zoek gegaan zijn naar middelen om de stress te verminderen bij zorgverstrekkers, bijvoorbeeld door multidisciplinair teamwerk te promoten. Er is slechts beperkt tot matig bewijs dat interventies bij zorgverstrekkers (vooral gericht op verschillende facetten en met een individuele benaderingscomponent) een effect hebben op

de ziektebelasting. Dit heeft echter niets te maken met het feit dat studieresultaten tegenstrijdig zijn, maar wel met het feit dat er (in de klassieke bronnen) weinig studies te vinden zijn. Misschien wordt er te weinig rekening gehouden met het kwalitatieve onderzoek (een domein waar we minder mee vertrouwd zijn). Zelfs wanneer de belasting voor de hulpverleners slechts in geringe mate daalt, zouden we dan niet kunnen stellen dat, in geval van een enorme belasting, gering tot matig bewijs volstaat?

Zie ook bespreking blz. 132
en EBM-begrippen blz. 144

De waarde van evidentie

Het gewicht dat we toekennen aan de evidentie is één ding. De uitkomstmaat is een ander ding. Een verandering op het vlak van ziektebelasting, tevredenheid van de patiënt, de verzorger of iemand uit de omgeving en/of een vermindering in hospitalisaties: evolueren al deze criteria noodzakelijkerwijze in gelijke mate in dezelfde richting?

Indien niet, aan welke uitkomstma(a)t(en) moeten we voorrang geven? Op welke manier kunnen en moeten interventies geëvalueerd worden? In de eerste plaats in termen van kwaliteit van leven van de patiënt, maar ook van zijn omgeving (familie, naasten, mantelzorg) en van de professionele hulpverleners? Zijn de meetinstrumenten altijd geschikt om de opvattingen, angsten en hoop van de patiënt in te schatten en om de evolutie van deze elementen aan te geven in functie van zijn fysieke en psychologische toestand, oog in oog met de dood? Of zijn deze instrumenten eerder ontwikkeld om onze eigen zorgverlening te evalueren?

Hierbij komen we op een andere belangrijk reflectiepunt: wat is nu precies de plaats van 'de zorg' aan het einde van iemands leven?

Zorg en kwaliteit van het levenseinde

De WGO⁵ stelt bij de omschrijving van de doelstellingen en principes van palliatieve zorg dat we de dood moeten beschouwen als een deel van het leven en dus als een normaal proces. We moeten de dood niet proberen te versnellen en ook niet uit te stellen. We werken best in teamverband om tegemoet te komen aan de noden, met inbegrip van het rouwproces van de persoon in kwestie en van zijn/haar familie. Volgens de WGO integreert men palliatieve zorg best zo spoedig mogelijk in de hulpverlening, zelfs wanneer nog levensverlengende behandelingen toegepast worden zoals chemotherapie of radiotherapie. Palliatieve zorg is dus alleen bedoeld om de eindfase van het leven te ondersteunen, als een onderdeel van vele andere aspecten.

Het EBM-verhaal bij de evaluatie van de zorg is maar één benadering, soms meer en soms minder aangepast, om de zorgverlening in deze levensperiode te evalueren. Het ethische uitgangspunt is een andere benadering die ook voor de verschillende zorgverleners implicaties heeft en die meer omvat dan de verleende zorg.

1. Sturtewagen JP, Chevalier P. Palliatieve zorg bij het levenseinde: zijn er bewijzen? *Minerva* 2008;7(9):132-5.
2. Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med* 2008;148:147-59.
3. Médroxyprogestérone et soins palliatifs. Pas d'impact sur la qualité de vie. *Rev Prescr* 2000;20:338-9.

4. Brunnhuber K, Nash SA, Meier DE, et al. Putting evidence into practice: palliative care. Report United Health Foundation. London. BMJ Group, 2008.
5. Cancer control: knowledge into action: WHO Guide for effective programmes. Palliative care. World Health Organisation, 2007.

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van de cholinesterase-inhibitoren (donepezil, galantamine, rivastigmine, tacrine) en de glutamaatreceptorantagonist memantine op het bereiken van klinisch relevante verbeteringen zoals cognitie, globaal functioneren, gedrag en levenskwaliteit bij patiënten met dementie?

Duiding

B. Michiels

Bespreking van

Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-97.

Achtergrond

De effectiviteit op het bereiken van klinisch relevante verbeteringen van de vijf door de U.S. Food and Drug Administration goedgekeurde behandelingen voor dementie is onduidelijk.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central register of Controlled Trials, MEDLINE, PreMEDLINE, EMBASE, AMED, CINAHL, AgeLine, PsychINFO van januari 1986 tot en met november 2006
- referentielijsten van behouden artikels.

Geselecteerde studies

- Engelstalige RCT's die de effectiviteit van de cholinesterase-inhibitoren of memantine vergelijken met placebo of met andere geneesmiddelen voor de behandeling van volwassenen met dementie
- minstens score 3 op de **gemodificeerde Jadadschaal**
- exclusie: crossover-studies
- in totaal 96 artikels waarvan 59 originele studies.

Bestudeerde populatie

- volwassenen met één of andere vorm van dementie zoals Alzheimer, vasculaire en Parkinson-dementie, of een milde vorm van cognitieve stoornissen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomsten: cognitief functioneren: ADAS-cog (>4 punten winst is klinisch relevant), MMSE (>3 punten winst is klinisch relevant), SIB; globaal functioneren: CIBIC, CIBIC-

plus (elke verbetering is klinisch relevant), CGIC; gedrag: ADAS-noncog, NPI; levenskwaliteit (inclusief dagelijkse activiteiten en zorgbelasting), ADL

- secundaire uitkomsten: opname in een verzorgingsinstelling, sterfte, ongewenste effecten
- meta-analyse met, waar mogelijk, analyse volgens **random effects model**.

Resultaten

- geen klinisch relevante verbetering op ADAS-cog, MMSE, CIBIC-plus en NPI voor donepezil, galantamine, rivastigmine en memantine (*zie tabel*)
- slechts twee studies vergelijken donepezil met galantamine of rivastigmine: onvoldoende evidentie van een substantieel voordeel voor één of andere uitkomst
- voornaamste ongewenste effecten, typisch voor anticholinergica: nausea, braken, diarree, anorexia en gewichtsverlies; daarnaast ook meer slapeloosheid, hoofdpijn, spierkrampen, duizeligheid (*tabel: zie website*)
- geen statistisch significant verschil voor ernstige ongewenste effecten, geen cijfergegevens voor memantine.

Besluit van de auteurs

De studies met cholinesterase-inhibitoren of memantine tonen statistisch significante resultaten voor de behandeling van dementie. De klinische relevante verbetering in cognitie en globaal functioneren is echter beperkt.

Financiering: overheidsinstellingen in de VS en Canada

Belangenvermenging: één auteur kreeg een honorarium van de American College of Physicians.

Tabel: Effectgrootte (gewogen gemiddeld verschil, tenzij anders vermeld, met **95% BI**) van de verschillende geneesmiddelen voor de behandeling van dementie op ADAS-cog, MMSE, CIBIC-plus en NPI (N=aantal studies; n=aantal patiënten).

Geneesmiddel	Vorm van dementie	ADAS-cog	MMSE	CIBIC-plus	NPI
Donepezil 5 of 10 mg versus placebo	Alzheimer (alle gradaties)	N=10; n=2 275 -2,83 (-3,29 tot -2,37)	N=14; n=3 532 1,14 (0,76 tot 1,53)	N=4; n=2 049 -0,45 (-0,54 tot -0,36)	N=9; n=1 769 -3,99 (-6,85 tot -1,12)
	Vasculaire dementie (alle gradaties)	N=2; n=1 219 -2,16 (-3,00 tot -1,34)	N=2; n=1 219 1,10 (0,64 tot 1,55)		
	Milde cognitieve stoornis	N=2; n=1 060 -0,93 (-2,73 tot 0,87)			
Galantamine 24 tot 36 mg versus placebo	Alzheimer (alle gradaties)	N=8; n=4 479 -2,46 (-3,47 tot -1,44)		N=5; n=3 624 RR verbetering/stabilisatie: 1,22 (1,12 tot 1,33)	N=3; n=2 335 -1,72 (-3,12 tot -0,33)
	Rivastigmine 6 of 12 mg versus placebo	N=4; n=1 582 -3,91 (-5,48 tot -2,34)	N=3; n=1 171 -0,04 (-1,28 tot 1,20)	N=5; n=1 609 -0,36 (-0,45 tot -0,27)	
Memantine 20 mg versus placebo	Alzheimer (alle gradaties)			N=3; n=1 059 0,27 (-0,43 tot 0,10)	N=3; n=1 059 -3,19 (-5,09 tot -1,29)
	Vasculaire dementie (alle gradaties)	N=2; n=900 -2,21 (-3,27 tot -1,15)	N=2; n=900 0,45 (-1,02 tot 1,92)		

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is goed uitgevoerd, hoewel alleen Engelstalige artikelen opgenomen zijn. De auteurs besteedden veel aandacht aan het opsporen van heterogeniteit (**chi-kwadraat** en I^2) en aan de ongewenste effecten. Alleen de klinisch homogene resultaten werden gepoold in een analyse volgens het random effects model.

De auteurs signaleren zelf een aantal tekortkomingen van de behouden RCT's zoals:

- korte studieduur: < één jaar, meestal zes maanden
- verschillende manieren om de verschillende vormen van dementie van elkaar te onderscheiden
- heterogene bepaling van de ernst van dementie (meestal inclusie van milde tot matig ernstige vormen van Alzheimer)
- geen eenduidige opsporing van ernstige ongewenste effecten; onderrapportering door de patiënten zelf of door de verzorgers; soms alleen beschrijvende opsomming van ongewenste effecten zonder vergelijking met placebo
- geen co-morbiditeit bij de meeste deelnemers, zodat we weinig kunnen besluiten over interacties met andere geneesmiddelen
- geen consensus over het beste meetinstrument om klinisch relevante verbeteringen van cognitie en globaal functioneren te bepalen; allegaartje van meetinstrumenten (> 40!) waarvan de meeste niet bruikbaar zijn in de praktijk en waarvan de klinische relevantie kan veranderen naargelang de ernst van de dementie of naargelang de scoorder (patiënten, verzorgers of artsen)
- verschillende en onderling moeilijk te vergelijken meetinstrumenten om gedrag en levenskwaliteit te evalueren
- vaak geen correctie voor multipole metingen
- dikwijls geen intentie tot treat analyse, wat tot vertekening van de effectgrootte kan leiden.

We hebben deze tekortkomingen eerder reeds uitvoerig besproken in Minerva¹.

De resultaten in perspectief

Als grens voor klinische relevantie stelden de meeste studies voorop dat bij milde tot matig ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer, de ADAS-cog op zijn minst met vier punten en de MMSE minstens met drie punten moesten verbeteren. Zoals weergegeven in de tabel kon geen enkel geneesmiddel een gemiddeld effect bereiken dat voldeed aan deze criteria. In sommige studies werd dan maar het

aantal deelnemers dat een klinisch relevante verbetering vertoonde als secundaire uitkomst vermeld meestal zonder een berekening van de statistische significantie. De studies waren niet opgezet om een subgroep van responders aan te tonen. In de klinische praktijk bestaat er ook geen enkel instrument om deze responders op te sporen tenzij via trial-and-error. Over het algemeen is de schatting dat ongeveer 10% van de Alzheimerpatiënten tijdelijk gunstig reageert op farmacotherapie².

Bij de CIBIC en CIBIC-plus, een maat voor globaal functioneren, wordt elke significante verbetering ook aanzien als klinisch relevant. Deze schaal geeft echter alleen de inschatting van de arts weer, wat niet noodzakelijk neerkomt op een relevante verbetering voor de patiënt en/of zijn mantelzorgers. De meeste studies stelden op dit vlak een beperkte verbetering vast. Het effect op gedrag, levenskwaliteit, belasting voor de verzorgers en uitstel van opname in een rusthuis is nog onduidelijker door de afwezigheid van enige evaluatie op dat gebied of door het gebruik van heterogene meetinstrumenten. Bovendien hebben de cholinesterase-inhibitoren af te rekenen met een aantal vervelende, vooral gastro-intestinale ongewenste effecten.

Het beperkte klinisch relevante effect van cholinesterase-inhibitoren op cognitie en globaal functioneren bij de ziekte van Alzheimer (milde tot matige vormen) vinden we ook terug in andere grondige reviews, zoals de consensusconferentie over dementie², de NICE Technical Appraisal³ en de systematische reviews van de Cochrane Collaboration^{4,5}. Deze laatste houden echter minder rekening met de methodologische tekortkomingen van de RCT's¹.

Voor de praktijk

Zowel de richtlijnen⁶ gebaseerd op deze systematische review, als de consensusconferentie² komen tot gelijkaardige aanbevelingen. Deze aanbevelingen formuleerden we eerder in Minerva^{1,7}. Er is geen evidentie om bij dementie systematisch geneesmiddelen voor te schrijven. Een individuele aanpak, waarbij de voor- en nadelen van medicatie worden afgewogen in overleg met familie en patiënt, is aangewezen. De duur voor het uittesten van een medicamenteuze aanpak blijft onduidelijk, evenals de gevolgen van het stoppen van een therapie. Het juryrapport van de consensusconferentie² spreekt in dat verband over zes maanden. De niet-medicamenteuze aanpak en de ondersteuning van de zorg en de verzorgers verdienen meer aandacht.

Besluit Minerva

Uit deze systematische review en meta-analyse blijkt dat donepezil, galantamine, rivastigmine en memantine geen globaal klinisch relevant effect hebben op cognitie en een beperkt effect hebben op globaal functioneren bij sommige patiënten met verschillende vormen van dementie. Het effect op gedrag en levenskwaliteit is te heterogeen om klinisch relevante uitspraken te kunnen doen. De eerder geformuleerde aanbeveling van Minerva, namelijk dat er voor het systematisch voorschrijven van cholinesterase-inhibitoren en memantine geen evidentie bestaat, blijft gehandhaafd.



Referenties: blz. 141

Productnamen	Donepezil: Aricept®
	Galantamine: Reminyl®
	Rivastigmine: Exelon®
	Memantine: Ebixa®

Palliatieve zorg bij het levenseinde: zijn er bewijzen?

Klinische vraag

Welke behandelingen en welke interventies van palliatieve zorg tijdens het levenseinde op het gebied van pijn, dyspnoe en depressie zijn gebaseerd op evidentie?

Duiding

J.P. Sturtewagen
P. Chevalier

Bespreking van

Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med* 2008;148:147-59.

Zie ook editoriaal blz. 129 en EBM-begrippen blz. 144

Achtergrond

Het levenseinde gaat vaak gepaard met een klinische en functionele achteruitgang. Dit is iets wat vooral patiënten met kanker ervaren. Personen met een chronische lichamelijke ziekte, waarvan het levenseinde veel minder voorspelbaar is, ervaren eveneens een progressieve uitputting van hun reserves, soms onderbroken door episodes van verergering. Ook kwetsbare en vaak demente personen ervaren een progressieve aftakeling. Aan al deze personen biedt men palliatieve zorg aan om het levenseinde comfortabel en menselijk te houden. Op welke niveaus van bewijskracht steunt de zorg in deze levensfase waarbij de meningen van experts en kwalitatieve onderzoeken dikwijls de zorg sturen?

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE: publicaties in het Engels, januari 1990 - november 2005
- Database of Abstracts of Reviews of Effects, National Consensus Project for Quality Palliative Care
- update van het literatuuronderzoek in januari 2007 met experts en andere databanken over palliatieve zorg.

Geselecteerde studies

- drie onderzochte domeinen: behandeling van pijn, dyspnoe en depressie bij patiënten met kanker, chronische hartinsufficiëntie of dementie
- parallel daarmee: **advance care planning**, zorgcontinuïteit, werkbelasting en tevredenheid van de verzorgers
- inclusie: systematische literatuuroverzichten over het levenseinde (terminale zieken, eventueel letaal chronische zieken), al dan niet gerandomiseerde interventiestudies met evaluatie van pijn, dyspnoe, depressie, advance care planning, zorgcontinuïteit, zorgtoediening; studies over de definitie van zorg bij het levenseinde; studies over advance care planning met gegevens over de patiënten en hun familie; studies over zorgcontinuïteit die de relatie tussen en met de zorginstellingen (providers) weergeven
- exclusie: studies die alleen chirurgie, chemotherapie, radiotherapie, endoprotheses, laser of andere technische interventies onderzoeken of alleen fysiologische, biologische of radiologische gegevens vermelden
- op een totaal van 25 000 gevonden publicaties: inclusie van 33 literatuuroverzichten van hoge kwaliteit op de **GRADE-score** en 89 interventiestudies.

Bestudeerde populatie

Patiënten in een terminale fase van kanker, van een chronische lichamelijke aandoening (vooral chronisch hartfalen, maar ook COPD) of van een progressieve aftakeling (vaak dementie).

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten voor pijn, dyspnoe en depressie zonder omschrijving van de gebruikte criteria
- uitkomstmaten voor zorg:
 - overeenkomst tussen de bekommernissen van patiënten, verzorgers, zorginstellingen (providers) en post-mortem evaluatie van de overeenkomst tussen toegediende en vooropgestelde zorg
 - preventie en behandeling van pijn en andere symptomen
 - ondersteuning van familie en verzorgers
 - verzekering van de zorgcontinuïteit
 - nemen van duidelijke beslissingen
 - aandacht voor het emotionele (waaronder het spirituele) welzijn
 - levensbehoud
 - winst in overleving.

Resultaten

Zie tabel blz. 133.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er sterk tot matig bewijs is voor de effectiviteit van interventies met als doelstelling belangrijke aspecten van het levenseinde te verbeteren. Toekomstig onderzoek zal deze effecten moeten kwantificeren en bepalen of het mogelijk is om de karige actuele gegevens te extrapoleren naar verschillende omstandigheden en achtergronden bij deze laatste levensfase. Voor heel wat cruciale onderwerpen is er geen kwalitatief bewijs beschikbaar.

Financiering: National Institute for Nursing Research, Agency for Healthcare Research and Quality en financiering van enkele auteurs door nationale instellingen

Belangenvermenging: één auteur verklaart honoraria te hebben ontvangen van een farmaceutische firma (Amgen).

Resultaten van studies over behandeling of specifiek over zorginterventies voor de uitkomstmaten pijn, dyspnoe en depressie bij het levenseinde.		
Studies		Niveau van bewijskracht
Behandeling	Zorginterventies	
Pijn	9 systematische reviews: gerelateerd aan kanker, medicamenteuze en complementaire behandelingen, alternatieve geneeskunde + 24 andere studies: vooral gerelateerd aan kanker, opioïden (9), bisfosfonaten (1)	<ul style="list-style-type: none"> sterk bewijs (eenduidige RCT's): behandeling kankerpijn met opioïden, NSAID's, radio-isotopen, radiotherapie minder eenduidigheid: bisfosfonaten zwak bewijs (hoofdzakelijk niet-RCT's bij pijn en kanker): multidisciplinaire teams afwezigheid van bewijs: behandeling van pijn bij ernstige hartinsufficiëntie of dementie tegenstrijdige resultaten: opioïden in geval van niet-kankerpijn onvoldoende evaluatie van palliatieve zorgdiensten
Dyspnoe	7 systematische reviews 3 bij COPD + 12 andere studies: medicamenteuze of complementaire behandelingen, alternatieve geneeskunde	<ul style="list-style-type: none"> sterk bewijs (eenduidige RCT's van hoge kwaliteit) bij COPD voor bèta-mimetica en opioïden (kortetermijnstudies) zwak bewijs: opioïden bij kanker sterk bewijs (eenduidige RCT's van matige kwaliteit): longrevalidatie eenduidig bewijs (RCT's): symptomatisch gebruik van zuurstof bij kortdurende fysieke activiteiten in geval van COPD zwak bewijs: zuurstof in geval van kanker (weinig studies) zwak bewijs: interventies voor zorgversterking (weinig studies) afwezigheid van bewijs: symptomatische behandeling van dyspnoe bij ernstige hartinsufficiëntie
Depressie	4 reviews bij kanker: antidepressiva; psychosociale interventies (educatie, gedragstherapie, informatieve interventies, individuele hulp of in groep) + 9 andere studies: hoofdzakelijk kanker (behalve 2 studies), aromatherapie, antidepressiva en antipsychotica	<ul style="list-style-type: none"> sterk bewijs (meerdere RCT's van hoge kwaliteit): psychosociale hulp in geval van depressie en kanker eenduidig bewijs (minder RCT's): TCA's en SSRIs in geval van depressie en kanker voor behandelingen van minstens zes weken actuele bewijzen tonen geen meerwaarde van interventies met toediening van palliatieve zorg afwezigheid van bewijs: behandeling van depressie in geval van ernstige hartinsufficiëntie
Resultaten van studies bij het levenseinde over advance care planning, continuïteit en werkbelasting met de hieraan verbonden voldoening.		
Studies		Niveau van bewijskracht
Advance care planning	9 systematische reviews: meedelen van slecht nieuws, advance care planning, beslissingen vergemakkelijken + 32 andere studies	<ul style="list-style-type: none"> matig bewijs: interventies met meerdere elementen van zorgplanning tendens voor het belang van ervaren facilitatoren, van het betrekken van patiënten, zorgverleners en zorginstellingen in de communicatie over de doelstellingen bij het levenseinde en de advance care planning; het merendeel van de studies vond plaats in de context van een ernstige aandoening
Zorgcontinuïteit	9 systematische reviews: kanker, COPD, hartinsufficiëntie, palliatieve zorg of zorg bij het levenseinde + 11 andere interventiestudies	<ul style="list-style-type: none"> matig bewijs: multidisciplinaire interventies voor gevorderde aandoeningen sterk bewijs (RCT's van hoge kwaliteit): multifacettaire en multidisciplinaire interventies in geval van ernstige hartinsufficiëntie, op het gebied van aantal rehospitalisaties en gebruik van andere zorg zwak bewijs in geval van kanker geen directe bewijzen in geval van dementie doeltreffende interventies: deze die beroep doen op multidisciplinaire teams inclusief verpleegkundigen en sociale diensten die de continuïteit garanderen tussen de verschillende zorgcontexten en de communicatie vergemakkelijken
Zorgtoediening: werkbelasting en voldoening	8 systematische reviews: voltooiing van de verzorgers en/of van de familie + 19 andere interventiestudies: voltooiing van de verzorgers en/of van de familie	<ul style="list-style-type: none"> zwak tot matig bewijs: interventies van zorgverleners, vooral multifacettaire en gericht op het individu, op de belasting tengevolge van de aandoening; over het algemeen kleine effectgrootte matig bewijs: interventies van palliatieve zorg op de voltooiing van verzorgers bij dementie (meerdere studies) en zwak bewijs bij kanker (minder studies) afwezigheid van bewijs in geval van hartinsufficiëntie schrijnend tekort: aan studies die de steeds belangrijker rol van mantelzorgers evalueren

Definitie van het levenseinde

De auteurs stellen vast dat er in de literatuur verschillende manieren bestaan om 'patiënten aan het levenseinde' te identificeren. Dit gebeurt op basis van klinische kenmerken, een voorspellende overlevingsscore en het oordeel van de arts (fatale situatie, risico van overlijden tijdens de volgende exacerbatie, patiënt bewust van de ernst van de situatie). De studies benadrukken het belang van de bewustwording van het overlijdensrisico vooraleer beslissingen te nemen.

Zorg tijdens het levenseinde

Patiënten en hun families, verzorgers en al wie de zorg financiert en organiseert delen dezelfde bekommernissen. Het gaat erom pijn en andere symptomen te voorkomen en te behandelen, zorgverleners en naasten te ondersteunen, de continuïteit van de zorg te verzekeren, onbevooroordeeld beslissingen te nemen, te waken over het spirituele welzijn, over het behoud van de functionele capaciteiten en eventueel over een verlenging van de levensduur¹. Het belangrijkste is echter te zorgen voor de best mogelijke levenskwaliteit vooreerst van de patiënt, maar ook van zijn omgeving en zijn zorgverleners.

Methodologische beschouwingen

Het grootste probleem van deze review is de uitgebreidheid van het onderwerp en de veelheid aan standpunten en gebruikte uitkomstmaten. Het is tegelijkertijd haar rijkdom en haar beperking. Samen met de auteurs kunnen we besluiten dat de zeer grote variatie in indexering van gegevens over het levenseinde en chronische aandoeningen een ernstige hinderpaal vormt om tot een volledig systematisch literatuuronderzoek te komen.

• Verschillende types van studies

De auteurs hebben zich gewijd aan een zeer uitgebreide literatuurzoektocht. Ze selecteerden artikelen met bepaalde karakteristieken maar eveneens met beperkingen. Zij zochten alleen naar Engelstalige publicaties. Momenteel neemt men aan dat deze beperking een minimaal effect heeft op de resultaten, hoewel dit nog steeds onderwerp is van discussies onder experts².

De auteurs zochten zowel in de klassieke bronnen als in specifieke databanken van palliatieve zorg. Vervolgens hebben zij voor hun review publicaties geselecteerd waarvan het niveau van bewijskracht op de actuele schalen sterk varieert: gecontroleerde gerandomiseerde stu-

dies, sommige dubbelblind, crossover studies, al dan niet gecontroleerde niet-gerandomiseerde klinische studies, vergelijkingen pre-post of met een historische cohort, observationele studies, prospectief of retrospectief, case reports en dikwijls studies met een slecht beschreven protocol. In de systematische reviews die de auteurs opnemen, is dezelfde diversiteit in inclusie van de studies merkbaar. Sommige reviews includeren een combinatie van interventiestudies en observationeel onderzoek (retrospectief, case reports).

• Methodologische validiteit

Enkel voor de evaluatie van de behandeling van symptomen (vooral pijn en dyspnoe tijdens het levenseinde) biedt de literatuur een beter niveau van bewijskracht. Van het volledige uitgebreide opzoekwerk vinden we hierbij de enige RCT's terug met een Jadadscore hoger dan drie. De Jadadscore, alleen bedoeld voor RCT's, is bovendien het enige instrument dat de auteurs gebruiken om de methodologie van een publicatie te valideren. Ondanks het toekennen van een ondergrens van 3 op 5, nemen ze de resultaten van laag scorende studies toch op in hun review. Ze nemen ook de resultaten van de systematische reviews over, zonder de validiteit van de methodologie van deze reviews te vermelden (behalve de GRADE-score). Hetzelfde geldt voor de andere publicaties: geen vermelding van een score of van een systeem om de methodologie te evalueren. Dergelijke systemen bestaan nochtans³.

• Uitkomstmaten en achtergrond van de studie

De auteurs geven geen enkele beschrijving van de definities, noch van de meetinstrumenten voor de gebruikte uitkomstmaten in de reviews en de toegevoegde publicaties. Daar openen ze trouwens geen enkele discussie over die eventueel had kunnen bijdragen tot verduidelijking van de vastgestelde tegenstrijdigheden. Ze wagen zich trouwens aan geen enkele meta-analyse en beperken zich tot het rapporteren van de verschillende resultaten.

Zo includeren de auteurs in hun review studies of meta-analyses die niet echt gaan over de zorg bij het levenseinde (*zie volgende paragraaf*). We willen hieraan toevoegen dat, met uitzondering van de publicaties over kanker, de literatuur eerder de zorg van patiënten met een gevorderde pathologie evalueert dan de zorg van patiënten die zich werkelijk aan het levenseinde bevinden.

Het merendeel van de bewijzen berust op studies in één enkele setting (intensieve zorgen, ziekenhuis of thuisomgeving). Er zijn weinig studies beschikbaar over de rust- en verzorgingssector.

1. Steinhauer KE, Christakis NA, Clipp EC, et al. Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers. *JAMA* 2000;284:2476-82.
2. Jüni P, Holenstein F, Sterne J, et al. Direction and impact of language bias in meta-analyses of controlled trials: empirical study. *Int J Epidemiol* 2002;31:115-23.

3. Chevalier P. Evaluatie van de kwaliteit van studies. *Minerva* 2008;7(9):144.

4. Chevalier P, Le Polain B. Opioiden bij chronische lage rugpijn. *Minerva* 2007;6(6):87-8.



Commentaar op de resultaten

Volgens de auteurs zijn de resultaten van opioïden voor de behandeling van niet-kankerpijn tegenstrijdig. In feite gebruiken ze gegevens die niet handelen over het levenseinde. Ze gebruiken onder andere een meta-analyse over chronische lagerugpijn, eerder besproken in Minerva⁴. Dat illustreert de moeilijkheid om studies te vinden over het levenseinde.

Voor de aanpak van pijn, dyspnoe en dementie zijn het de studies met geneesmiddelen die veruit het talrijkst zijn in aantal en in kwaliteit het hoogst scoren op de actuele scores (RCT's en hun meta-analyses). Het is dus logisch dat we voor dit domein beschikken over de beste bewijzen ... niet omdat de studies hier uitstekend zijn, maar omdat het effect van andere therapeutische opties niet of zelden is onderzocht.

Dit systematisch literatuuroverzicht gaat in op de domeinen van advance care planning, van zorgcontinuïteit en van werkbelasting en tevredenheid bij zorgverleners (professionelen, familie en mantelzorgers). Voor deze domeinen zijn RCT's zeldzaam, met uitzondering van de evaluatie van multifacetaire en multidisciplinaire interventies in geval van hartinsufficiëntie. Het is waarschijnlijk niet het meest aangewezen om deze domeinen te benaderen met dezelfde, al dan niet dogmatische, EBM-aanpak die gebruikt wordt om geneesmiddelen te evalueren. Door geen beschrijving te geven van de methodologische validiteit van niet-RCT's, zetten de auteurs wel niet aan tot een meer genuanceerde benadering.

Bewijs dat zogezegd zwak is omdat het steunt op één of meerdere studies met een lager niveau van bewijskracht kunnen we, net zoals sterk bewijs, pas op zijn waarde schatten als we ook de methodologische validiteit van het onderzoek in rekening nemen. Goed uitgevoerde en eenduidige kwalitatieve studies kunnen de practicus veel meer bijbrengen over een specifiek domein dan een RCT van slechte kwaliteit.

In perspectief gezet

De palliatieve thuiszorg heeft zich in onze regio's kunnen ontwikkelen dankzij een betere samenwerking tussen zorgverleners en in sommige gevallen door het opzetten van tweedelijnssteams om zorgverleners en families te ondersteunen. De auteurs van deze systematische review concluderen dat vooral multifacetaire en op het individu gerichte interventies de belasting kunnen verminderen maar met een effectgrootte die over het algemeen klein uitvalt. Ze voegen hieraan toe dat er zwak bewijs is (omwille van weinig studies, misschien omwille van de moeilijkheid om dit criterium te evalueren) dat palliatieve zorg de tevredenheid van zorgverleners van kankerpatiënten verbetert. Zelfs een minimale vermindering van de belasting echter is welkom voor zorgverleners en familie op het ogenblik dat deze belasting groot is. Wanneer de onderbouwing zwak is, moet men ook hier nagaan of de bewijzen wel van goede kwaliteit zijn. Deze systematische review laat niet toe om dat te evalueren.

Ook het standpunt van de betaler (ziekteverzekeraar) kan in rekening gebracht worden; er is een akkoord nodig over alle aspecten wanneer beslissingen genomen worden inzake financiering. Bijvoorbeeld: in welke mate vermindert het aantal hospitalisaties in geval er thuiszorgteams beschikbaar zijn en hoe verhouden zich hierbij de kosten, hoe belangrijk zijn de tevredenheid van zorgverleners en mantelzorgers en de levenskwaliteit van de betrokkene in de laatste fase van zijn/haar leven? Hier sluit het ethische aspect aan bij de EBM-vraagstelling.

De auteurs wijzen op een flagrant tekort aan studies die de steeds belangrijkere rol van mantelzorgers en hun mate van tevredenheid in functie van de zorgorganisatie evalueren. De (on)mogelijkheid van deze mantelzorgers om de zorg op te nemen, die professionelen niet altijd (omwille van beschikbaarheid of financiering) kunnen behartigen, is dikwijls het meest bepalende element om de palliatieve thuiszorg al dan niet verder te zetten. Een reden temeer om een dergelijke evaluatie uit te voeren.

● Besluit Minerva

Deze systematische review toont aan dat er sterk bewijs is voor de effectiviteit van verschillende behandelingen voor kankerpijn, voor de behandeling van dyspnoe in geval van COPD (medicamenteus of door longrevalidatie) en voor psychosociale hulp in geval van depressie door kanker. Voor advance care planning, zorgcontinuïteit en werkbelasting met registratie van de tevredenheid van de zorgverleners, is de effectiviteit van de interventies matig onderbouwd. Zowel voor de artsen, de patiënten als voor de omgeving zou men ook een kleiner niveau van bewijskracht en een kleinere (maar statistisch significante) effectgrootte van sommige behandelingen of interventies in aanmerking moeten nemen, zelfs wanneer er sterker bewijs is voor medicamenteuze behandelingen (dikwijls door het groter aantal - gesponsorde - studies met deze geneesmiddelen). Het ene mag het andere niet uitsluiten.



Gestructureerde groepseducatie bij recent vastgestelde type 2-diabetes

Klinische vraag

Wat is het effect van een gestructureerd groepseducatieprogramma in vergelijking met gewone zorg op klinische, psychosociale en levensstijlparameters bij eerstelijnspatiënten met recent vastgestelde type 2-diabetes?

Duiding

G. Goderis

Bespreking van

Davies MJ, Heller S, Skinner TC, et al; Diabetes Education and Self Management for Ongoing and Newly Diagnosed Collaborative. Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:491-5.

Achtergrond

Voor patiënten met type 2-diabetes mellitus is het vaak moeilijk om de behandeling en de levensstijladviezen in hun dagelijkse leven te implementeren en vol te houden. Zowel in Europa als in de Verenigde Staten zijn er verschillende educatieprogramma's ontwikkeld, maar tot op heden bestaat er weinig evidentie over hun doeltreffendheid. Bovendien zijn weinig programma's in de eerste lijn ingebed en geen enkele start vanaf het moment van de diagnose.

Bestudeerde populatie

- 162 huisartspraktijken includeerden 824 patiënten met recent (<4 weken) gediagnosticeerde type 2-diabetes; gemiddelde leeftijd 59,5 jaar (tussen 28 en 87); gemiddelde BMI 32,4 kg/m² (SD 6,5); 45% vrouwen en 94% blanke Europeanen
- exclusiecriteria: <18 jaar, ernstige chronische mentale stoornissen, zorgafhankelijkheid, niet kunnen deelnemen aan een groepsactiviteit (gebreklijke mobiliteit, niet-Engelstalig), deelname aan een andere studie
- gemiddelde HbA_{1c} (SD): 7,9% (2,0) in de interventiegroep versus 8,3% (2,2) in de controlegroep; gebruik van orale antidiabetica bij respectievelijk 17 en 12%.

Onderzoekopzet

- multicenter, open label, per praktijk gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- interventie (n=437): gestructureerd groepseducatieprogramma binnen de twaalf weken na de diagnosestelling; duur van zes uur (één volledige dag of twee halve dagen); gericht op levensstijlaspecten (keuze van voeding, lichaamsbeweging en cardiovasculaire risicofactoren); uitgevoerd door twee educatoren
- controlegroep (n=387): 'verbeterde' gewone zorg waarbij de artsen aanbevelingen kregen in de vorm van algoritmes en vrijblijvend beroep konden doen op educatoren
- follow-up: via bezoeken en vragenlijsten op vier, acht en twaalf maanden na de start van de interventie.

Uitkomstmeting

- gemiddeld verschil tussen interventie- en controlegroep na twaalf maanden ten opzichte van beginsituatie voor verandering van HbA_{1c}, bloeddruk, gewicht, bloedlipiden, rookstatus, lichaamsbeweging, levenskwaliteit, ziekte-inzicht in en emotionele weerslag van diabetes, depressie
- correctie voor beginwaarden en voor clustereffect
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- HbA_{1c}: gemiddelde daling met 1,49% (95% BI van -1,69 tot -1,29) in de interventiegroep versus 1,21% (95% BI van -1,40 tot -1,02) in de controlegroep (verschil van 0,05%; 95% BI van -0,10% tot 0,20%; p=0,52)
- gewichtsverlies: 2,98 kg (95% BI van -3,54 tot -2,41) in de interventiegroep versus 1,86 kg (95% BI van -2,44 tot -1,28) in de controlegroep (p=0,027 voor het verschil)
- significant meer mensen stopten met roken (p=0,033), er was significant meer ziekte-inzicht (p=0,001) en een significant lagere depressiescore (p=0,032) in de interventiegroep dan in de controlegroep
- geen significant verschil in de verandering van andere parameters na twaalf maanden.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gestructureerde groepseducatieprogramma leidde tot meer gewichtsverlies, meer rookstop en toename van het ziekte-inzicht twaalf maanden na de diagnose van type 2-diabetes. Er was echter geen significant verschil in verbetering van HbA_{1c} ten opzichte van gewone zorg.

Financiering: Diabetes UK en Novo Nordisk

Belangenvermenging: geen aangegeven

1. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. WVVH-VDV Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: diabetes mellitus type 2. Berchem/Gent: WVVH/VDV, 2005.
2. Khunti K, Cadsby R, Millett C, et al. Quality of diabetes care in the UK: comparison of published quality-of-care reports with results of the Quality and Outcomes Framework for Diabetes. *Diabet Med* 2007;24:1436-41.
3. Trento M, Passera P, Borgo E, et al. A 5-year randomized controlled study of learning, problem solving ability, and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. *Diabetes Care* 2004;27:670-5.
4. Deakin TA, Cade JE, Williams R, Greenwood DC. Structured patient education: the diabetes X-PERT Programme makes a difference. *Diabet Med* 2006;23:944-54.
5. Standards of medical care in diabetes - 2007. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 1:S4-S41.
6. Warsi A, Wang PS, LaValley MP, et al. Self-management education programs in chronic disease: a systematic review and methodological critique of the literature. *Arch Intern Med* 2004;164:1641-9.
7. Loveman E, Frampton CK, Clegg AJ. The clinical effectiveness of diabetes education models for type 2 diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess* 2008;12:1-116, iii.
8. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2.

Methodologische beschouwingen

De auteurs vermelden geen randomisatieproblemen. Toch zijn er verschillen in basiskarakteristieken tussen de interventie- en de controlegroep. De auteurs wijzen zelf op de beperkingen die vaak voorkomen in correct opgezette studies in de eerstelijnsgezondheidszorg. De rekrutering van artsen gebeurde op vrijwillige basis en de rekrutering van patiënten was mogelijk selectief (selectiebias), wat de generaliseerbaarheid van de resultaten kan beperken. We kunnen ook de accuraatheid van de dataverzameling in vraag stellen. Het meten van HbA_{1c} gebeurde op een gestandaardiseerde manier in een erkend labo, maar andere gegevens zoals gewicht, buikomtrek en bloeddruk werden door de praktijken zelf verzameld en zonder controle doorgestuurd naar het onderzoeksteam.

In het protocol is er geen duidelijk onderscheid tussen primaire en secundaire uitkomstmaten. Bij de analyse van de resultaten zijn de p-waarden niet gecorrigeerd voor multiple metingen.

Interpretatie van de resultaten

De optimistische besluiten van de onderzoekers moeten we relativeren. Vooreerst is de berekening van de power gebaseerd op daling van HbA_{1c}. HbA_{1c} zouden we dus in dit geval kunnen beschouwen als de primaire uitkomstmaat. Het verschil in daling van HbA_{1c} tussen beide groepen is echter niet significant waardoor de waarde van de andere (dus secundaire) uitkomstmaten slechts hypothesevormend is.

De impact van het educatieprogramma op levensstijlparameters is globaal genomen gering. Er is weliswaar een statistisch significant verschil gevonden op lichaamsgewicht maar we kunnen ons afvragen of dat ook klinisch relevant is. Het verschil in gewichtsreductie bedraagt 1,2% van het oorspronkelijke lichaamsgewicht terwijl een gewichtsreductie pas vanaf 5 tot 10% effectief zou zijn op het vlak van cardiovasculair risico¹. Het belangrijkste effect van de educationele interventie blijkt rookstop te zijn. Over het gebruik van farmacologische en niet-farmacologische interventies in beide groepen zijn geen gegevens beschikbaar.

Hoewel de resultaten waarschijnlijk extrapoleerbaar zijn naar het UK, is dit waarschijnlijk minder het geval voor andere landen met een andere gezondheidszorgstructuur, cultuur en mentaliteit. Het UK heeft de afgelopen jaren een belangrijke wijziging ondergaan in de aanpak van onder andere diabetes. Het eerstelijnsgezondheidszorgsysteem was voordien al meer dan bijvoorbeeld in België gericht op een georganiseerde aanpak van chronische aandoeningen zoals diabetes mellitus. De praktijken kregen logistieke on-

dersteuning, aangepaste geïnformatiseerde dataverwerkingssystemen, ondersteuning door verpleegkundigen, enz. Recent paste men in het UK ook het betalingssysteem aan. Bovenop de gebruikelijke financiering krijgen praktijken een extra financiële vergoeding indien men bij patiënten met type 2-diabetes de doelstellingen bereikt. De eerste resultaten van die ingrijpende wijziging lijken positief wat betreft de glykemiecontrole², maar discussies en kritische noten wijzen op de noodzaak van bijkomende evaluatie.

Andere studies

Een Italiaanse studie met een gering aantal patiënten (n=120) in één diabetescentrum vergeleek groepseducatie met de klassieke individuele aanpak. HbA_{1c} bleef na vijf jaar stabiel in de interventiegroep en nam toe in de controlegroep (p<0,001 voor het verschil)³. Ook in een Britse studie met 314 eerstelijnspatiënten daalden de HbA_{1c}-waarden na veertien maanden met een groepseducatieprogramma terwijl in de controlegroep HbA_{1c} toenam (p<0,001 voor het verschil)⁴. De resultaten van deze beide studies zijn echter relatief, vermits het om kleine patiëntenaantallen gaat uit telkens één centrum. Bovendien kunnen we deze resultaten niet vergelijken met de resultaten van de hier besproken DESMOND-studie omdat beide studies ook patiënten met reeds langer bestaande type 2-diabetes includeerden.

Voor de praktijk

Correctie van levensgewoontes bij patiënten met type 2-diabetes is belangrijk omdat eetgewoontes, onvoldoende lichaamsbeweging en ernstig overgewicht bijdragen tot zowel de verergering van de ziekte als tot het optreden van complicaties⁵. Roken verhoogt het risico van hart- en vaatziekten bij een populatie die door diabetes op zich al een hoger risico vertoont. Het aanpassen van de levensgewoontes en het volhouden van deze aanpassingen lijken echter bijzonder moeilijk te zijn en ook deze studie heeft geen klinisch relevante doorbraak kunnen aantonen. Verder onderzoek naar vormen van educatie die ook in de praktijk toepasbaar zijn, is aangewezen. Patiënteneducatie door goed opgeleide educatoren levert globaal gezien winst op zoals blijkt uit enkele recente systematische reviews⁶⁻⁸. De gunstige resultaten zijn dan waarschijnlijk te wijten aan een combinatie van verbeterde levensstijlaspecten mét een scherpere medicamenteuze op puntstelling en betere therapietrouw van de patiënten.

● Besluit Minerva

Deze studie kan niet aantonen dat bij patiënten met recent vastgestelde type 2-diabetes een gestructureerd groepseducatieprogramma effectiever is dan verbeterde gewone zorg op het vlak van daling in HbA_{1c}. Een (geringe) verbetering van andere uitkomstmaten is voor deze studie niet meer dan hypothesevormend. Literatuuroverzichten toonden echter aan dat goed omkaderde educatieprogramma's een gunstig effect hebben.



Kunnen de resultaten van een spirometrie helpen bij rookstop?

Klinische vraag

Wat is na één jaar het effect van het onmiddellijk mondeling meedelen van de spirometrisch bepaalde 'longleeftijd' op een geslaagde rookstop bij rokers ouder dan 35 jaar?

Duiding

J. Vandevoorde

Bespreking van

Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:598-600.

Achtergrond

Stoppen met roken is de enige interventie die het verloop en de prognose van chronisch obstructief longlijden (COPD) gunstig beïnvloedt. Tot op heden is nog onvoldoende bewezen dat confrontatie met de resultaten van spirometrie en met de longleeftijd het slaagpercentage bij rookstop significant kan verhogen. De longleeftijd is de leeftijd van het gemiddelde individu waarvan de één-seconde-waarde (ESW) overeenkomt met de ESW van de onderzochte persoon.

Bestudeerde populatie

- 561 patiënten (47% mannen), gemiddelde leeftijd 53 jaar (SD 12), de laatste twaalf maanden geregistreerd als rokers, gerekruteerd in vijf huisartspraktijken in Engeland
- exclusiecriteria: zuurstoftherapie, voorgeschiedenis van longkanker, TBC, asbestose, silicose, bronchiëctasieën en pneumectomie
- gemiddeld 30 pakjaren, gemiddelde voorspelde ESW 90% (SD 20), gemiddelde Tiffenau-index 74 (SD 12).

Onderzoeksoepzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- spirometrisch onderzoek bij alle deelnemers
- randomisatie in een interventiegroep (n=280) die met behulp van de **grafiek van Fletcher en Peto**¹ onmiddellijk mondeling werd ingelicht over de longleeftijd en een controlegroep (n=281) die deze onmiddellijke informatie niet kreeg
- beide groepen ontvingen binnen de vier weken een brief met de longleeftijd (in de interventiegroep) of de ESW zonder verdere uitleg (in de controlegroep) plus rookstopadvies met contactgegevens van de lokale NHS-diensten voor rookstopbegeleiding.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: rookstop na twaalf maanden, bevestigd door CO-ademtest en cotininedosering in speeksel
- secundaire uitkomstmaten: verandering in het zelfgerapporteerde, dagelijkse sigarettenverbruik, vaststelling van nieuwe diagnoses
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- 11,2% studieuitval, zonder verschil tussen de interventie- en de controlegroep
- primaire uitkomstmaat: rookstop na twaalf maanden bij 6,4% (18/281) in de controlegroep en bij 13,6% (38/281) in de interventiegroep; **absolute risicoreductie** van 7,2% (**95% BI** 2,2% tot 12,1%; p=0,005) of **NNT** van veertien
- subgroepanalyse: geen hoger slaagpercentage bij een slechtere longleeftijd dan bij een normale longfunctie
- secundaire uitkomstmaten: daling van het zelfgerapporteerde dagelijkse sigarettengebruik van 16,5 naar 11,7 in de interventiegroep en van 17,4 naar 13,7 in de controlegroep (p-waarde voor verschil in daling 0,03)
- gebruik van bijkomende rookstophulp (gezondheidszorgdiensten, nicotinesubstitutie, bupropion, acupunctuur, hypnose) bij 10,7% van de deelnemers in de interventiegroep en bij 7,8% in de controlegroep (p-waarde voor verschil 0,2).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het meedelen aan rokers van de spirometrisch bepaalde longleeftijd de kans op rookstop significant verhoogt. Het is niet duidelijk via welk mechanisme deze interventie zijn effect bereikt.

Financiering: Research award van de Health Foundation

Belangenvermenging: geen aangegeven

1. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1:1645-8.
2. Wilt TJ, Niewoehner D, Kane RL, et al. Spirometry as a motivational tool to improve smoking cessation rates: a systematic review of the literature. *Nicotine Tob Res* 2007;9:21-32.
3. Bednarek M, Corecka D, Wielgomas J, et al. Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking. *Thorax* 2006;61:869-73.
4. Buffels J, Degryse J, Decramer M, Heyrman J. Spirometry and smoking cessation advice in general practice: a randomised clinical trial. *Respir Med* 2006;100:2012-7.

5. Stratelis G, Molstad S, Jakobsson P, Zetterström O. The impact of repeated spirometry and smoking cessation advice on smokers with mild COPD. *Scand J Prim Health Care* 2006;24:133-9.
6. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;148:529-34.

Methodologische beschouwingen

Dit is een gedetailleerd beschreven prospectieve, gerandomiseerde studie, uitgevoerd in de eerste lijn, met biochemische bevestiging van rookstop. De onderzoekers hebben de moeite genomen om bij iedereen een spirometrie uit te voeren en konden op die manier het effect van communicatie rond spirometrische gegevens en longleeftijd nauwkeurig onderzoeken. De uitvoering van de spirometrie was onderworpen aan de kwaliteitscriteria van de richtlijnen van de British Thoracic Society en gebeurde telkens met toestellen van hetzelfde type. De beoordeling van de uitkomsten gebeurde blind voor de interventie.

Interpretatie van de resultaten

Na één jaar waren ongeveer dubbel zoveel deelnemers gestopt met roken nadat ze een spirometrie ondergingen en geconfronteerd werden met hun longleeftijd. De interventie bestond echter niet alleen uit het meedelen van de longleeftijd. De deelnemers in de interventiegroep kregen daarnaast ook gepersonaliseerde informatie over hun longleeftijd, hun positie op de Fletcher en Peto-grafiek en de invloed van roken hierop. Bovendien kregen de deelnemers na vier weken een gepersonaliseerde brief met rookstopadvies. Voor de interventiegroep werd de longleeftijd nogmaals duidelijk gemaakt. De controlegroep kreeg enkel de ESW zonder commentaar.

Andere studies

Een systematische review (2007) selecteerde zeven RCT's over de invloed van het meedelen van spirometriresultaten op het stoppen met roken². De auteurs concludeerden dat er onvoldoende evidentie was dat spirometrie een substantiële invloed heeft op rookstop. De auteurs benadrukten dat dit niet betekent dat er geen effect is, maar wel dat het niet onomstotelijk is aangetoond. In zes van de zeven RCT's was het rookstoppercentage groter in de interventiegroep dan in de controlegroep, en dit was statistisch significant in vier studies. Alle studies vertoonden methodologische tekortkomingen: onduidelijke randomisatie, te kleine studiepopulaties, slechte therapietrouw van de deelnemers en belangrijke studie-uitval, het ontbreken van biochemische bevestiging van de zelfgerapporteerde rookstop, vaagheid

over hoe de spirometriresultaten werden meegedeeld. Bovendien is het moeilijk om het effect van spirometrie afzonderlijk te beoordelen omdat er, zoals in de hier besproken studie van Parkes et al., tegelijkertijd ook andere rookstopinterventies plaatsvonden. De enige studie die de onafhankelijke invloed van spirometrie op rookstop onderzocht, kon geen significant effect aantonen. Ook in de meer recent uitgevoerde studies zijn de resultaten tegenstrijdig en zijn er methodologische problemen³⁻⁵. De US Preventive Services Task Force raadt in haar recente richtlijn aan om volwassenen, ongeacht hun rookstatus, niet spirometrisch te screenen voor de opsporing van COPD⁶.

Voor de praktijk

Deze studie van Parkes et al. toont aan dat een kwalitatief gestandaardiseerde spirometrie kan bijdragen tot het stoppen met roken. Het is belangrijk om te beseffen dat, om in de praktijk dezelfde resultaten te verkrijgen, het niet voldoende is alleen maar de longleeftijd mee te delen. Het is nodig om de hele interventie toe te passen: onmiddellijk gepersonaliseerde informatie geven over de longleeftijd, de positie op de Fletcher en Peto-grafiek bepalen en de invloed van roken hierop, en na vier weken een gepersonaliseerde brief sturen waarin de spirometrische resultaten en het rookstopadvies worden herhaald.

Voor de praktijk blijven er twee belangrijke moeilijkheden: hoe implementeren we betrouwbare spirometriemetingen in de dagelijkse praktijk en hoe communiceren we verbaal of grafisch op een verstaanbare manier de resultaten en meer specifiek het begrip longleeftijd waardoor we de motivatie van de patiënt om te stoppen met roken kunnen stimuleren?

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat binnen een gestructureerde interventie, het communiceren van de geschatte longleeftijd aan patiënten rookstop kan bevorderen. Uitvoeren van een kwalitatief gestandaardiseerde spirometrie en informatie geven over de longleeftijd met de invloed van roken hierop, samen met schriftelijk herhalen van deze informatie en rookstopadvies na vier weken, zorgt ervoor dat na één jaar meer dan tweemaal zoveel patiënten rookstop volhouden in vergelijking met patiënten die dezelfde interventie krijgen, maar zonder de communicatie over hun longleeftijd. Deze interventie moet nog vergeleken worden met andere rookstopinterventies.



- **Klinische vraag** Wat is het effect van zes sessies hypnosetherapie in vergelijking met zes sessies standaard ondersteunende therapie op buikpijnklasten bij kinderen met functionele buikpijn sinds meer dan twaalf maanden?

Duiding

M. Van Winckel

Bespreking van

Vlieger AM, Menko-Frankenhuis C, Wolfkamp SC, et al. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2007;133:1430-6.

Achtergrond

Buikpijn is in 2 tot 4% van de gevallen de reden waarom kinderen de huisarts of de kinderarts consulteren. Bij meer dan 90% van de kinderen wordt geen organische oorzaak gevonden en is er sprake van functionele buikpijnklasten^{1,2}. Hoewel de spontane evolutie meestal gunstig is, blijven sommige kinderen gedurende lange tijd invaliderende klachten vertonen, waardoor het normale functioneren sterk gehinderd wordt. Bij volwassenen met 'irritable bowel syndrome' bleek hypnosetherapie effectief te zijn. Bij kinderen met functionele buikpijn is voor deze behandeling nog geen gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd.

Bestudeerde populatie

- 53 kinderen tussen acht en achttien jaar, verwezen naar het Universitair Ziekenhuis van Amsterdam
- inclusiecriteria: functionele buikpijnklasten, beantwoordend aan de Rome II-criteria, sinds minstens één jaar
- exclusiecriteria: gebruik van medicatie die de gastro-intestinale functie beïnvloedt, onderliggende organische gastro-intestinale aandoening, functionele constipatie, mentale retardatie, neurologische of psychiatrische aandoeningen.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek, uitgevoerd in één centrum
- gedurende drie maanden zes sessies hypnosetherapie (n=28) in vergelijking met zes sessies standaard ondersteunende therapie (n=25)
- hypnosetherapie: relaxatie, controle van buikpijn en aanvulling met suggesties die het zelfvertrouwen versterken, uitgevoerd door een specifiek opgeleide verpleegkundige
- standaardtherapie: educatie, dieetmaatregelen (vezelrijke voeding) en verminderen van stressfactoren
- evaluatie door de deelnemers gedurende zeven dagen aan de hand van een pijndagboek, waarin zij intensiteit en duur van de pijn en begeleidende symptomen noteren
- analyse van de dagboeken door een onderzoeker, blind voor de behandeling
- follow-up na één, vier, acht en twaalf weken en na zes en twaalf maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage kinderen met meer dan 80% vermindering van buikpijn (pijnintensiteit en pijnfrequentie) na de behandeling en één jaar na de behandeling
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

Primaire uitkomstmaat:

- na drie maanden: >80% vermindering van buikpijn bij 59% van de kinderen in de interventiegroep en bij 12% in de controlegroep (p<0,001)
- na één jaar: >80% vermindering van buikpijn bij 85% van de kinderen in de interventiegroep en bij 25% in de controlegroep (p<0,001).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hypnosetherapie zeer effectief is voor kinderen met langdurige functionele buikpijnklasten.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: niet vermeld

1. Scholl J, Allen PJ. A primary care approach to functional abdominal pain in children. *Pediatr Nurs* 2007;33:247-54.
2. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain. Chronic abdominal pain in children. *Pediatrics* 2005;115:370-81.

3. Webb AN, Kukuruzovic RH, Catto-Smith AC, Sawyer SM. Hypnotherapy for irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4.

Methodologische beperkingen

Dit onderzoek is goed opgezet, maar heeft toch enkele beperkingen. De onderzochte groep is vrij klein en betreft zowel kinderen als adolescenten. De hypnosetherapie werd door slechts één persoon gegeven. Het is dan ook niet duidelijk of de zeer goede resultaten eerder aan de persoonlijkheid van de therapeut dan wel aan de gebruikte hypnosetechniek te danken zijn. De onderzoekers hadden ook de mogelijkheid om de interventie aan te passen naar gelang de subjectieve evolutie van de patiënt. Daardoor is het evenmin duidelijk of de interventie bij elk kind uiteindelijk wel gelijk was (performance bias). Een andere beperking betreft de keuze van de uitkomstmaten. We vinden bijvoorbeeld nergens het aantal dagen schoolverzuim omwille van buikpijn terug. Dit eindpunt was misschien objectiever geweest dan een (subjectieve) pijnscore.

Interpretatie van de resultaten

De patiëntengroep in deze gerandomiseerde studie is een beperkte groep kinderen die al langer dan twaalf maanden klachten vertoont en naar een universitair ziekenhuis is doorverwezen. We weten niets over de eventuele (vruchteloze) behandelingen die de verwijzing voorafgingen. Deze patiënten verschillen dus sterk van de patiëntjes met functionele buikpijnklaften die door de huisarts of de pediater gezien worden.

Ook al lijken de resultaten van deze studie zeer beloftevol, toch willen we nogmaals benadrukken dat de interventie uitgevoerd werd in een derdelijnscentrum door één enkele therapeut. De extrapoleerbaarheid van de resultaten is dus momenteel zeer moeilijk. Er zijn andere studies in andere centra nodig om het effect van hypnose als therapie voor langdurige functionele buikpijnklaften bij kinderen te bevestigen. Ook een vergelijking met het effect van cognitieve gedragstherapie en een opvolging op lange termijn zijn aangewezen.

Andere studies

Volgens een consensustekst is cognitieve gedragstherapie, aangepast aan kinderen tot nu toe het meest effectief gebleken bij kinderen en adolescenten met langdurige functionele buikpijnklaften². Deze consensus is echter gebaseerd op twee kleine klinische studies met statistisch significante resultaten. Een vergelijking tussen hypnosetherapie en cognitieve gedragstherapie op basis van deze studies is echter niet mogelijk.

Een review van de Cochrane Collaboration onderzocht het effect van hypnosetherapie op het irritable bowel syndrome (IBS)³. De auteurs includeerden vier gerandomiseerde studies bij volwassenen: twee studies vergeleken patiënten die hypnosetherapie kregen met patiënten op een wachtlijst, één studie vergeleek hypnosetherapie met een standaard ondersteunende therapie en één studie met cognitieve gedragstherapie. Deze review besluit dat hypnosetherapie beter is dan andere behandelingen, maar de methodologische beperkingen laten niet toe om sterke conclusies te trekken.

● Besluit Minerva

Deze kleinschalige studie bij kinderen en adolescenten met langdurige functionele buikpijnklaften toont aan dat hypnosetherapie een beloftevolle therapeutische optie is. Omdat de interventie werd uitgevoerd in één derdelijnscentrum door één enkele therapeut zijn de resultaten niet extrapoleerbaar naar de eerstelijnsgezondheidszorg. Verdere studies die deze interventie vergelijken met andere interventies en zeker met cognitieve gedragstherapie zijn nodig om de plaats van hypnosetherapie bij de behandeling van functionele buikpijn bij kinderen te bepalen.

Referenties bij het artikel 'Medicamenteuze behandeling van dementie' blz. 130.

1. Michiels B. Cholinesterase-inhibitoren: wetenschappelijke evidentie? *Minerva* 2006;5(5):82-4.
2. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van dementie bij ouderen. Consensusvergadering RIZIV. Brussel, 2005.
3. NICE. Alzheimer's disease - donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine: guidance (amended September 2007). *Technology appraisal guidance*; no. 111.
4. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.
5. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 3.
6. Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, Forciea MA, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148:370-8.
7. Kernboodschappen: Aanpak van patiënten met de ziekte van Alzheimer. *Minerva* 2002;1(1):14.

Dimeticon versus malathion voor de behandeling van hoofdluis?

Klinische vraag

Wat is het effect van twee opeenvolgende behandelingen met dimeticon 4% lotion vergeleken met malathion 0,5% in waterige oplossing voor de behandeling van hoofdluis?

Duiding

R. Vander Stichele
H. Lapeere

Bespreking van

Burgess IF, Lee PN, Matlock G. Randomised, controlled, assessor blind trial comparing 4% dimeticone lotion with 0,5% malathion liquid for head louse infestation. *PLoS ONE* 2007;2:e1127.

Achtergrond

In een vroegere studie was aangetoond dat na twee behandelingen met dimeticon 4% lotion, 70% van de patiënten luizenvrij was¹. In studies van enkele decades geleden stelden men met malathion 0,5% en met permethrine 0,5% een genezingspercentage vast van minstens 90% na eenmalige toediening². Latere studies wezen op resistentie vooral aan permethrine, maar ook aan malathion³⁻⁵.

Bestudeerde populatie

- 73 deelnemers, gemiddelde leeftijd 13 (1-48) jaar, gerekruteerd via een advertentie in lokale kranten en op de radio
- inclusiecriteria: ouder dan zes maanden, levende hoofdluizen met luizenkam aangetoond in droog haar
- exclusiecriteria: gekende overgevoeligheid voor de gebruikte producten, bacteriële infecties of andere aandoeningen van de hoofdhuid, gebruik van producten tegen hoofdluizen in de afgelopen twee weken, haarbehandelingen, gebruik van co-trimoxazol of trimethoprim, deelname aan een andere studie in de afgelopen maand, zwangerschap of borstvoeding.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- lokale behandeling met dimeticon 4% lotion (n=43) versus malathion 0,5% waterige oplossing (n=30)
- tweemaal, met zeven dagen tussentijd, aangebracht op droog haar, door onderzoekers die niet blind waren voor het gebruikte product
- twee, zes, negen en veertien dagen na de eerste toepassing werden hoofdluizen met een luizenkam in droog haar opgespoord door onderzoekers die niet op de hoogte waren van het gebruikte product.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: afwezigheid van hoofdluizen na de tweede behandeling
- genezing: afwezigheid van hoofdluizen op dag negen én dag veertien na de eerste behandeling
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- studieuitval: vier in de dimeticongroep en één in de malathiongroep
- primaire uitkomstmaat: na twee behandelingen was 69,8% met dimeticon en 33,3% met malathion vrij van hoofdluizen; dit kwam neer op een verschil van 36,4% (**95% BI** 14,7 tot 58,2; p < 0,01%) in het voordeel van dimeticon
- genezing: 58,1% met dimeticon en 30% met malathion met een verschil van 28,1% (95% BI 6,1 tot 50,2; p < 0,05%) in het voordeel van dimeticon
- geen significant verschil op het vlak van larvedodend effect
- ongewenste effecten: twee patiënten met jeuk of irritatie van de scalp tijdens behandeling met malathion.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, hoewel malathion voor sommige patiënten nog steeds effectief is, voor de meesten dimeticon als alternatief significant effectiever is.

Financiering: Thornton & Ross, producent van dimeticon lotion, die niet tussenkwam in de studieopzet, de uitvoering en de interpretatie, maar wel bij de publicatie van de studie.

Belangenvermenging: de eerste auteur is 'consultant' geweest voor verschillende producenten van bestrijdingsmiddelen tegen luizen. Hij is ook eigenaar van een patent op dimeticon (niet vermeld in de publicatie)⁶.

1. Burgess IF, Brown CM, Lee PN. Treatment of head louse infestation with 4% dimeticone lotion: randomised controlled equivalence trial. *BMJ* 2005;330:1423.
2. Vander Stichele RH, Dezeure EM, Bogaert MC. Systematic review of clinical efficacy of topical treatments for head lice. *BMJ* 1995;311:604-8.
3. Kristensen M, Knorr M, Rasmussen AM, Jespersen JB. Survey of permethrin and malathion resistance in human head lice populations from Denmark. *J Med Entomol* 2006;43:533-8.
4. Downs AM, Stafford KA, Hunt LP, et al. Widespread insecticide resistance in head lice to the over-the-counter pediculocides in England, and the emergence of carbaryl resistance. *Br J Dermatol* 2002;146:88-93.
5. Meinking TL. Clinical update on resistance and treatment of *Pediculus capitis*. *Am J Manag Care* 2004;10:S264-8.

6. World Intellectual Property Organization. Patent Arthropodocidal Compositions. Publication Number: WO/2002/074088, at <http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?wo=2002074088> (last accessed June 23, 2008).
7. Willems S, Lapeere H, Haedens N, Pasteels I, et al. The importance of socio-economic status and individual characteristics on the prevalence of head lice in schoolchildren. *Eur J Dermatol* 2005;15:387-92.
8. Mougabure Cueto C, Gonzalez Audino P, Vassena CV, et al. Toxic effect of aliphatic alcohols against susceptible and permethrin-resistant *Pediculus humanus capitis* (Anoplura: Pediculidae). *J Med Entomol* 2002;39:457-60.
9. Downs AM, Narayan S, Stafford KA, Coles GC. Effectiveness of ovide against malathion-resistant head lice. *Arch Dermatol* 2005;141:1318.

Achtergrond

Hoofdluizen zijn een frequent voorkomend probleem, vooral bij kinderen van de lagere school. In een Gentse studie stelde men bij 8,9% van de gecontroleerde kinderen een actieve besmetting met hoofdluizen vast⁷.

Er zijn verschillende behandelingsvormen voor hoofdluizen op de markt. Voor een groot aantal (zoals huis-, tuin- en keukenmiddeltjes, kruidenpreparaten en systemische behandelingen) zijn er geen goede klinische studies beschikbaar. Er bestaat wel klinisch onderzoek over de natkamethode en over chemische middelen voor lokaal gebruik.

Producten op basis van permethrine en malathion zijn in België het langst op de markt. Voor beide actieve bestanddelen werd in andere landen resistentie aangetoond die weliswaar zeer sterk kan variëren van streek tot streek (en zelfs van school tot school)³⁻⁵. Voor België zijn er helaas geen cijfers beschikbaar. Een nieuwere generatie producten op basis van silicone, zoals dimeticon, zijn in opmars. Deze middelen leggen een verstikkende film rond de luis¹.

Methodologische beschouwingen

Het gaat hier niet om een dubbelblinde studie. De onderzoekers die het product aanbrachten konden vrij gemakkelijk de aard van het gebruikte product herkennen. Het is dus niet onmogelijk dat dimeticon grondiger werd aangebracht dan malathion. We weten niet wie de tevredenheid van de patiënten beoordeelde (via vragenlijst). We kennen evenmin de maatregelen die werden genomen om ervoor te zorgen dat de effectbeoordelaars blind waren voor het gebruikte product: het was een kleine ploeg van vier onderzoekers die beïnvloed kon worden door de patiënten. Men vond namelijk een duidelijk verschil in patiënttevredenheid (geur, soepelheid van de haren, gemak van shampeneren). Er was bovendien veelvuldig contact tussen patiënten en onderzoekers tijdens de opvolgmomenten. Door de rekruteringswijze (via de lokale media) is het niet duidelijk in hoeverre de geïncludeerde personen representatief zijn voor de algemene doelpopulatie. Het is mogelijk dat vooral personen met een chronisch probleem zich aangesproken voelden tot de studie, met als gevolg een eventuele bias door selectie van patiënten met resistente kolonies. We weten ook niet hoelang de geïncludeerde personen reeds te kampen hadden met hoofdluizen.

Interpretatie van de resultaten

De onderzoekers geven zelf aan dat de resultaten van dit onderzoek niet zomaar veralgemeenbaar zijn naar alle malathionpreparaten. Het onderzochte product was een waterige oplossing, terwijl men in vroeger wetenschappelijk

onderzoek vooral alcoholische lotions gebruikte, waarvan sommige bestanddelen eveneens luizendodende eigenschappen hebben^{8,9}.

Waarschijnlijk is de regio van rekrutering de belangrijkste factor die de resultaten kan beïnvloeden hebben. De auteurs vermelden hierover niets in de publicatie. Uit de literatuur blijkt echter duidelijk dat het resistentiepatroon sterk kan variëren van streek tot streek. Als de studie plaatsvond in een streek waar resistentie voor malathion is aangetoond, dan zal het genezingspercentage voor malathion kunstmatig laag geweest zijn. Daardoor kon een significant verschil met andere producten vlugger merkbaar worden.

In een gelijkaardige studie met permethrine als comparator zijn de genezingspercentages voor dimeticon gelijkaardig¹. Met dimeticon is de tweede toepassing echter niet meer optioneel (zoals bij de chemische topische producten), maar verplicht.

De commerciële belangen zijn groot, aangezien er veel geld gaat in de aankoop van producten voor de (uiteindelijk vruchteloze) strijd tegen een veelvoorkomende infestatie. De eerste auteur is eigenaar van een patent op dimeticon. Dat belangrijke probleem van belangenvermenging wordt echter niet vermeld in de publicatie. De eerste auteur is bovendien auteur van het hoofdstuk over hoofdluizen in *Clinical Evidence*. We kunnen ons dan ook afvragen of deze review in *Clinical Evidence* objectief geschreven is.

Voor de praktijk

Uit deze (en gelijkaardige) studies zou men kunnen besluiten dat de chemische topische producten die vroeger met een genezingspercentage van meer dan 90% de hoeksteen van de behandeling vormden, hun werkzaamheid verloren hebben. Gezien de methodologische tekortkomingen en de kleinschaligheid van deze studies kunnen we deze conclusie echter niet trekken.

Welke behandeling men ook toepast, een systematische aanpak is steeds belangrijk. Scholen, ouders, zorgverleners, gemeenschapsdiensten en patiënten hebben elk een belangrijke rol te spelen. Centraal in de aanpak staat vroegtijdige detectie.

● Besluit Minerva

Deze kleinschalige studie toont een meerwaarde aan van dimeticon 4% lotion in vergelijking met malathion 0,5% waterige oplossing voor de behandeling van hoofdluizen bij patiënten van alle leeftijden. Omwille van belangrijke methodologische tekortkomingen (klein aantal patiënten, selectie van patiënten, regiogebonden resistentie van hoofdluizen) vragen de resultaten van deze studie om bevestiging, onder andere wat betreft hun extrapolatiebaarheid.

Evaluatie van de kwaliteit van studies

P. Chevalier

In dit Minervanummer bespreken we een systematische review over de zorg bij het levenseinde¹. Naar aanleiding hiervan willen we de discussie heropenen over de evaluatie van de betrouwbaarheid van de resultaten van een publicatie. We zullen het hier niet hebben over de evaluatie van praktijkrichtlijnen, diagnostische, prognostische of farmaco-economische studies. Het probleem van de evaluatie van de kwaliteit van systematische reviews en meta-analyses kwam reeds eerder aan bod in Minerva². Voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit van dergelijke onderzoeken zijn verschillende schema's beschikbaar. Enkele zijn toegankelijk via het internet, bijvoorbeeld deze van SIGN³ en van het Dutch Cochrane Center⁴.

Zie ook editoriaal blz. 129 en bespreking blz. 144

Om de methodologische kwaliteit van een RCT te evalueren, wordt dikwijls de Jadadscore (Jadad et al. 1998) gebruikt. Zoals we reeds eerder in Minerva vermeldde, bestaan er echter talrijke andere scoresystemen. In 1999 vonden Jüni et al. 26 scorelijsten⁵. Ze besloten dat enkele testen problemen stellen en pleitten voor testen die de elementen van Jadad gebruiken.

Jadad et al.^{6,7} ontwikkelden een scoresysteem dat bedoeld is om alleen de methodologische kwaliteit van RCT's te evalueren. Deze score bevat drie criteria: de randomisatie, de blinding en het vermelden van drop-out (studie-uitval) en withdrawal (behandelingsstop). Voor de aanwezigheid van elk criterium wordt één punt toegekend. Een bijkomend punt wordt toegevoegd of afgetrokken naargelang de randomisatie en de blinding correct of niet correct verliepen. Op een totaal van vijf punten wijst een score kleiner dan drie op een onvoldoende methodologische kwaliteit van de RCT. In Minerva toonden we, net zoals andere auteurs, echter aan dat het exclusieve gebruik van de Jadadscore beperkingen heeft⁸. Op zijn minst moet men hier het criterium van de aanwezigheid van een intention to treat analyse aan toevoegen.

Het Dutch Cochrane Center stelt verschillende schema's voor om publicaties te evalueren: meta-analyses en RCT's, maar ook niet-gerandomiseerde studies. Deze zijn beschikbaar op hun website⁴.

Om de methodologische kwaliteit en onrechtstreeks de betrouwbaarheid van de resultaten van niet-gerandomiseerde, gecontroleerde studies te evalueren, zijn er nog andere instrumenten beschikbaar.

Downs en Black⁹ ontwikkelden een vragenlijst met 27 items en een quotering op 32 punten, om zowel gerandomiseerde als niet-gerandomiseerde studies te evalueren. Deze vragenlijst spitst zich toe op de kwaliteit van de publicatie, de externe en de interne validiteit (bias, vertekende factoren) en ook de power. Net als talrijke andere experts die deze vragenlijst gebruiken, menen de auteurs dat deze geschikt en toepasbaar is, maar ook vatbaar voor verbetering.

Deeks et al. zochten uitgebreid naar instrumenten om niet-gerandomiseerde studies te evalueren¹⁰. Ze vonden er 194 (waaronder de criteria van Downs). Zij menen dat bij de meeste meetinstrumenten enkele belangrijke items ontbreken om de kwaliteit van studies te beoordelen, namelijk de setting, de selectie van deelnemers, de opvolging, de presentatie en de analyse van de resultaten. De onderzoekers besluiten dat, wegens de onmogelijkheid om selectiebias te compenseren en op te sporen, niet-gerandomiseerde studies alleen te overwegen zijn in situaties waar een RCT onpraktisch of onethisch is.

Als we deze naar de EBM-geest correcte redenering volgen, kunnen we aannemen dat in bepaalde situaties van zorg bij het levenseinde waarbij gecontroleerde, gerandomiseerde studies niet mogelijk zijn (goed te evalueren!), een niet-gerandomiseerde studie van goede kwaliteit volgens de actueel vastgelegde criteria, het best beschikbare bewijs levert.

Referenties

1. Sturtewagen JP, Chevalier P. Palliatieve zorg bij het levenseinde: zijn er bewijzen? *Minerva* 2008;7(9):132-5.
2. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Meta-analyses: de evaluatie van methodologische kwaliteit. *Minerva* 2007;6(10):166.
3. Dutch Cochrane Center. <http://www.cochrane.nl/nl/index.html>
4. Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). <http://www.sign.ac.uk/methodology/index.html>
5. Jüni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* 1999;282:1054-60.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996;17:1-12.
7. Jadad AR, Cook DJ, Jones A, et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA* 1998;280:278-80.
8. Van Winckel M. Probiotica ter preventie van acute diarree? *Minerva* 2007;6(4):57-9.
9. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:377-84.
10. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al; International Stroke Trial Collaborative Group; European Carotid Surgery Trial Collaborative Group. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess* 2003;7:1-173.

Absolute risicoreductie - ARR (Eng: Absolute Risk Reduction)

Het risicoverschil is het verschil tussen het risico op een uitkomst in de blootgestelde groep of de interventiegroep en het risico op die uitkomst in de niet-blootgestelde groep of controlegroep. Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil absolute risicoreductie (*ARR: absolute risk reduction*), bij toename absolute risicotoename (*ARI: absolute risk increase*).

Advance care planning

'Advance care planning' laat de patiënt toe om duidelijk aan te geven van welke gezondheidszorgen hij in de toekomst wil genieten. Dit gebeurt in overleg met de zorgverleners, de familie en andere voor de patiënt belangrijke personen. Advance care planning zorgt ervoor dat de afgesproken overeenkomsten gerespecteerd worden op het ogenblik dat iemand niet meer in staat is actief deel te nemen aan het beslissingsproces in verband met een behandeling. Dit past bij het ethische principe van autonomie voor de patiënt en bij de wettelijke verplichting van instemming van de patiënt.

(Singer PA, Roberston C, Roy DJ. *Bioethics for clinicians: 6. Advance care planning. CMAJ 1996;15:1689-92*)

Betrouwbaarheidsinterval (BI) (Eng: Confidence interval - CI)

Het betrouwbaarheidsinterval geeft het gebied van waarden aan, waarbinnen de werkelijke waarde in de populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid ligt. Meestal wordt een waarschijnlijkheid van 95% gebruikt. Dit betekent dat, wanneer we het onderzoek 100 maal in dezelfde populatie met verschillende steekproeven zouden herhalen, 95 van de herhalingen een resultaat geven dat binnen het interval ligt. Dit noemen we een 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI).

Chi²-toets

De Chi²-toets gebruikt men voor het analyseren van categorische variabelen, bijvoorbeeld om te berekenen of twee of meer proporties van elkaar verschillen. Deze toets wordt gebruikt om geobserveerde data te vergelijken met data die we zouden verwachten op basis van de nulhypothese van onafhankelijkheid. Met behulp van de Chi²-waarde (*Eng: Chi²-statistic*) kan men uit een statistische tabel een p-waarde aflezen. Deze p-waarde is een maat voor de waarschijnlijkheid dat het gevonden resultaat op toeval berust.

GRADE-score (Eng: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

Internationaal samenwerkingsverband dat aan de literatuur een niveau van bewijskracht en aan de aanbevelingen (afhankelijk van het niveau van bewijskracht) een bepaalde sterkte toekent.

Niveaus van bewijskracht

- A: RCT's zonder methodologische tekortkomingen of observationele studies met sterk overtuigend bewijs
- B: RCT's met methodologische tekortkomingen of observationele studies met sterk bewijs
- C: observationeel onderzoek of case studies.

Niveaus van aanbeveling

- 1 voor sterk bewijs
- 2 voor zwak bewijs.

Grafiek van Fletcher en Peto (aangepaste versie)

Deze grafiek illustreert de evolutie van de longfunctie in functie van de leeftijd bij niet-rokers, rokers en rokers die stoppen op de leeftijd van 45 jaar en van 65 jaar.

I² van Higgins

De I² van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I² is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('*inconsistency*'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I² niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Een I² <25% duidt op zwakke heterogeniteit; 25-50% op matige heterogeniteit en >50% op belangrijke heterogeniteit.

Intention to treat analyse

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze wordt de kans op vertekening van de resultaten verkleind.

Jadadschaal (gemodificeerde)

De Jadadscore is een indicatie voor de methodologische kwaliteit van RCT's. De score bevat 3 criteria: randomisatieprocedure, dubbelblindering en vermelding van dropouts (studieuitval) en withdrawals (stopzetting van de studie). Per aanwezig item wordt 1 punt toegekend. Een supplementair punt wordt toegevoegd of afgetrokken naargelang randomisatie en blindering correct of niet correct zijn uitgevoerd. Op een maximumscore van 5, wijst een score lager dan 3 op onvoldoende kwaliteit. In de studie die hier besproken wordt, gebruikten de auteurs de jadadscore waaraan nog andere criteria werden toegevoegd: vermelding van ongewenste effecten, beschrijving van de statistische analyse, vermelding van de selectiecriteria.

NNT - Number Needed to Treat

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld om één extra geval van een bepaalde ziekte te voorkomen. De NNT wordt als volgt berekend: $1/ARR (\%) * 100$.

Random effects model

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen verschillende studies in een meta-analyse, moet een ander model gebruikt worden om de gegevens te poolen en te analyseren: het random effects model, een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse door DerSimonian & Laird (1986). Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op toevalsvariatie, maar ook op werkelijke variatie tussen studies. Het uitgangspunt van het random effects model is dat er een 'populatie' van mogelijke effecten bestaat met een verdeling rond een gemiddeld globaal effect.