

Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997

V

Effecten van zorg



Volksgezondheid
Toekomst Verkenning 1997

Volksgezondheid
Toekomst Verkenning 1997

V *Effecten van zorg*

Dit rapport is samengesteld onder begeleiding van een expertgroep, bestaande uit:

Prof.dr. J. van der Meer, voorzitter

Vakgroep Inwendige Geneeskunde, Vrije Universiteit, Amsterdam.

Dr. J.S.A.G. Schouten, secretaris,

Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen, RIVM, Bilthoven.

Dr. P. Bol (t/m oktober 1996)

Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen, RIVM, Bilthoven.

Prof.dr. A.F. Casparie (t/m december 1996)

Instituut Beleid en Management Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam.

Mw.prof.dr. M.C.H. Donker

Afdeling Organisatie- en Beleidsonderzoek, Trimbos-instituut, Utrecht.

Prof.dr. J.B.F. Habbema

Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam.

Prof.dr. J. Kievit

Afdeling Heelkunde/Vakgroep Medische Besliskunde, Academisch Ziekenhuis Leiden.

Dr. J. Kleijnen

Afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek, Universiteit van Amsterdam.

Prof.dr. G.J. Lankhorst

Vakgroep Revalidatiegeneeskunde, Vrije Universiteit, Amsterdam.

Prof.dr. F.F.H. Rutten

Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam.

Prof.dr. C. van Weel

Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Sociale Geneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde,
Katholieke Universiteit Nijmegen.

Dit rapport maakt deel uit van een reeks van zeven thema-rapporten, die de basis vormen voor het samenvattend rapport 'De som der delen' (ISBN 90 352 1867 1):

- I De gezondheidstoestand: een actualisering (ISBN 90 352 1868 X)
- II Gezondheidsverschillen (ISBN 90 352 1869 8)
- III Gezondheid en levensverwachting gewogen (ISBN 90 352 1870 1)
- IV Effecten van preventie (ISBN 90 352 1871 X)
- V Effecten van zorg (ISBN 90 352 1872 8)
- VI Zorgbehoefte en zorggebruik (ISBN 90 352 1873 6)
- VII Gezondheid en zorg in de toekomst (ISBN 90 352 1874 4)

Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997

V Effecten van zorg

Eindredactie: J. van der Meer, J.S.A.G. Schouten

ELSEVIER/De Tijdstroom

riivm
*onderzoek in dienst
van mens en milieu*

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU

Omslagontwerp en vormgeving: A.C. Alta BNO (RIVM)

Omslagfoto: T. Henstra (Haarlem)

Lay-out en productie: M.J.C. Middelburg, M.M. van Kouwen-Oostrom (Studio, RIVM)
M. Scholsz (Centrum VTV, RIVM)

Een publicatie van het
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Postbus 1
3720 BA Bilthoven

Auteursrecht voorbehouden

© Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven; Elsevier/De Tijdstroom,
Maarsse 1997

Elsevier/De Tijdstroom is een imprint van Elsevier bedrijfsinformatie bv te Maarsse.

Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die nochtans onvolledig of onjuist is opgenomen, aanvaarden redactie, auteurs en uitgever geen aansprakelijkheid. Voor eventuele verbeteringen van de opgenomen gegevens houden zij zich gaarne aanbevolen.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het RIVM en de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet 1912 juncto het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471, en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht, Postbus 882, 1180 AW Amstelveen. Voor het overnemen van gedeelten uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

ISBN 90 352 1872 8
NUGI 741

VOORWOORD

In de jaren zeventig heeft McKeown de bijdrage van de geneeskunde aan de vermindering van ziekte en sterfte in de voorafgaande decennia sterk gerelativeerd. Verbetering van de sociaal-economische omstandigheden was volgens hem verreweg de belangrijkste factor. Illich ging nog een stap verder door te betogen dat de geneeskunde een belangrijke oorzaak van ziekte was. In de daarop volgende discussie is het niet gelukt in maat en getal aan te geven hoe heilzaam de geneeskundige zorg is. Binnen een bevolking die gezondheid als hoogste goed beschouwt, is geen controlegroep te vinden voor gerandomiseerd onderzoek naar effecten van zorg. Hier te lande heeft Mackenbach duidelijk gemaakt dat de medische zorg wel degelijk in belangrijke mate heeft bijgedragen aan de toename van de levensverwachting bij de geboorte sinds 1950.

De expertgroep 'Effecten van Zorg' heeft geen poging gedaan het effect van de huidige geneeskunde op ziekte en sterfte te schatten en het rendement van het zogenaamde medische bedrijf te berekenen. Zij heeft zich vooral verdiept in de vraag: Hoe groot is het verschil tussen de theorie en de praktijk van het medisch handelen? Sinds 1945 zijn duizenden Randomized Clinical Trials (RCT's) uitgevoerd. De opkomst van de klinische epidemiologie heeft de betrouwbaarheid en toepasbaarheid van de uitkomsten van deze vorm van onderzoek sterk vergroot. We weten steeds beter welke interventies zin hebben en welke gezondheidswinst daarmee in theorie kan worden behaald. In de praktijk worden de idealen van de RCT's evenwel meestal niet gerealiseerd. De expertgroep heeft zich afgevraagd welke wetten en praktische bezwaren tussen droom en daad staan. Een tweede doel van ons onderzoek was om aan te geven hoe de kloof tussen theorie en praktijk overbrugd kan worden.

Om deze vragen te exploreren zijn voor het thema 'Effecten van zorg', dat een onderdeel is van de VTV-1997 reeks, een tiental ziekten en aandoeningen gekozen uit de 52 die in VTV-1997 worden besproken. Aan deskundigen is gevraagd na te gaan wat er over werkzaamheid (theoretisch te behalen ziekte-winst) en doeltreffendheid (resultaten van dagelijks handelen) van een aantal interventies op hun gebied bekend is, hoe groot de verschillen tussen theorie en praktijk zijn en hoe die verschillen verkleind kunnen worden. Bij voorbaat stond al vast dat dit niet meer dan een verkennende studie zou kunnen zijn. Toch zijn er wel algemene conclusies te trekken. Over werkzaamheid bestaat veel kennis en er zijn allerlei activiteiten en initiatieven om deze kennis onder de verleners van zorg te verspreiden (Cochrane Collaboration, ontwikkeling van standaarden en richtlijnen). Bruikbare gegevens over doeltreffendheid zijn opvallend schaars, maar doen wel vermoeden dat er nog heel wat winst te behalen is. Een analyse van de wijze waarop het proces van zorg in de praktijk verloopt, versterkt dit vermoeden.

Er is dringend behoefte aan registratie van effecten van zorg in de dagelijkse praktijk. Tot nu toe wordt de RCT niet alleen als gouden standaard beschouwd, maar ook teveel als gouden kalf aanbeden. Meer aandacht moet worden gegeven aan zogenaamde 'outcome'-studies in de praktijk van alle dag. Deze gegevens zijn beslist nodig om op een rationele wijze de gezondheidszorg te verbeteren.

Ik heb de discussie binnen onze multidisciplinaire expertgroep als bijzonder constructief ervaren en verwacht dat de leden ook in de toekomst over deze materie willen meedenken.

Wij zijn de auteurs en de referenten bijzonder dankbaar voor hun bijdragen, die onder grote tijdsdruk moesten worden afgerond. De opdracht aan hen was zwaarder dan wij destijds vermoedden. Een speciaal woord van dank geldt onze secretaris Jan Schouten: zonder zijn goede zorgen zou onze zoektocht weinig effect hebben gehad.

Prof.dr. J. van der Meer, voorzitter expertgroep 'Effecten van zorg'

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD 5

INHOUDSOPGAVE 7

KERNBOODSCHAP 9

DEEL A EFFECTEN VAN ZORG: EEN OVERZICHT 13

- 1 Inleiding 15
 - 2 Werkzaamheid 22
 - 3 Doeltreffendheid 23
 - 4 Knelpunten in het proces van zorg 25
 - 5 Hoeveelheid nog te behalen gezondheidswinst 30
 - 6 Doelmatigheid 31
 - 7 Toekomstige ontwikkelingen 33
 - 8 Betekenis voor het gezondheidsbeleid 34
- Literatuur 37

DEEL B ACHTERGRONDSTUDIES 39

Introductie 40

- 1 Tuberculose 41
- 2 Dikke-darm- en endeldarmkanker 65
- 3 Suikerziekte 85
- 4 Depressie 107
- 5 De ziekte van Parkinson 125
- 6 Acut hartinfarct 139
- 7 Hartfalen 161
- 8 Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen (CARA) 177
- 9 Zweren van de maag en twaalfvingerige darm 189
- 10 Artrose van de heup en knie 207

BIJLAGEN

- 1 Lijst van auteurs 225
- 2 Lijst van referenten 226
- 3 Lijst van gehanteerde definities 227
- 4 Lijst van afkortingen 229

REGISTER 231

KERNSCHAP

VTV-1997 presenteert gegevens over gezondheid, ziekte en gezondheidszorg. Dit rapport gaat specifiek in op de werkzaamheid en doeltreffendheid van zorginterventies en knelpunten in het proces van zorg. Het materiaal biedt ondersteuning bij het ontwikkelen van het zorgbeleid. Dit beleid beperkt zich niet tot het Ministerie van VWS en het Staatstoezicht op de Volksgezondheid. Een grote mate van betrokkenheid van zorgverleners is een belangrijke voorwaarde om zorgbeleid te ontwikkelen, uit te voeren en te evalueren. Het rapport beoogt dan ook discussie in het veld te stimuleren.

Bevindingen

Werkzaamheid is voor veel zorginterventies aangetoond

Van tien bestudeerde ziekten is de werkzaamheid voor een groot deel van de toegepaste zorginterventies in klinisch wetenschappelijk onderzoek aangetoond of aannemelijk op grond van klinische ervaring, inzicht in de pathogenese van de ziekte en het werkingsmechanisme van de zorginterventie. Van een aantal is de werkzaamheid echter nog onbekend.

- Zo blijkt bijvoorbeeld dat voor trombolysen bij het acuut hartinfarct de werkzaamheid is aangetoond in enkele gerandomiseerde mega-trials bij vele tienduizenden patiënten. De gegevens hiervan zijn geanalyseerd in een meta-analyse.
- Daarentegen blijken voor de paramedische interventies bij de ziekte van Parkinson goede, gerandomiseerde trials te ontbreken.

Bruikbaarheid van informatie over werkzaamheid is toegenomen

Bruikbaarheid van informatie over de werkzaamheid wordt bepaald door de kwantiteit, kwaliteit, relevantie en toegankelijkheid van studies over werkzaamheid. Op al deze onderdelen is een verbetering waarneembaar.

- Het aantal trials is in de afgelopen jaren enorm toegenomen.
- In de afgelopen jaren is het inzicht in de methodologische eisen die gesteld moeten worden aan onderzoek dat de werkzaamheid aan moet tonen toegenomen. Criteria voor de beoordeling van de *kwaliteit* van dergelijke studies zijn ontwikkeld. Daarnaast wordt er gestreefd naar een uniforme rapportage over trials waardoor beoordeling en vergelijking beter mogelijk zijn.
- De *relevantie* is toegenomen doordat kwaliteit-van-levenmaten voor het meten van uitkomsten worden ontwikkeld en toegepast. Daarnaast zijn er meer trials uitgevoerd voor interventies die al in de praktijk werden toegepast maar waarvan de werkzaamheid nog niet vaststond.
- De *toegankelijkheid* is toegenomen door richtlijnen, het gebruik van informatie-technologie en internationale samenwerking in de Cochrane Collaboration, wat leidt tot systematische overzichtartikelen over de werkzaamheid van (zorg)interventies.

Zorgregistratie is potentieel bruikbare informatiebron over proces en doeltreffendheid van de zorg

Zorgregistraties kunnen bruikbaar zijn als informatiebron over het zorgproces en de doeltreffendheid van de zorg. Momenteel ontbreken echter bruikbare registraties voor een groot aantal ziekten of is aanpassing van bestaande registraties nodig.

- Slechts in enkele gevallen, zoals voor tuberculose, endeldarmkanker en acuut hartinfarct, was een Nederlandse zorgregistratie zodanig volledig en van voldoende kwaliteit dat het proces van zorg of de doeltreffendheid van zorginterventies in de praktijk kon worden beoordeeld.
- Een zorgregistratie die vrij ver gevorderd is in bruikbaarheid voor beleidsontwikkeling en evaluatie is het Nederlands Tuberculose Register (NTR). Hierin worden kenmerken van de patiënten meegenomen, de patiënt- en dokterdelay, de toegepaste behandeling en de uitkomst (genezing) en therapietrouw (afgebroken behandeling). Op grond hiervan was in 1994 herkenbaar dat onder gedetineerden het percentage afgebroken behandelingen zeer hoog was. Nader onderzoek en het aanstellen van een zorgmanager leidden tot een verbetering hetgeen waarneembaar was in de NTR.

Extra gezondheidswinst haalbaar door het oplossen van knelpunten in het zorgproces

Gezondheidswinst is niet alleen te behalen door het ontwikkelen van nieuwe zorginterventies maar ook door het oplossen van knelpunten in het proces van zorg.

- Uit de bestudering van tien ziekten blijken er knelpunten te zijn in alle vijf fasen van het zorgproces: de tijdigheid van het eerste contact van de patiënt met de gezondheidszorg, de diagnostiek van de ziekte, de indicatiestelling voor de zorginterventie, de uitvoering hiervan en de therapietrouw. Wanneer één of meerdere van deze fasen niet goed verlopen is er gezondheidswinstverlies doordat klachten onnodig lang blijven bestaan, de patiënt in een niet meer volledig reversibel stadium van de ziekte kan komen of doordat de patiënt onnodig bijwerkingen kan ondervinden van de verkeerde interventie.
- Een deel van de patiënten komt te laat met de gezondheidszorg in contact. Voor sommige ziekten wordt de diagnose niet voldoende betrouwbaar of tijdig vastgesteld. Verder worden werkzame adviezen aan de patiënt over leefstijl en interventies met geneesmiddelen te weinig gegeven en worden richtlijnen door zorgverleners nog niet voldoende gevolgd. Ook de uitvoering van operaties kan verbeterd worden. Voor veel zorginterventies zoals medicamenteuze behandeling en fysiotherapie is de therapietrouw laag.
- Een exacte berekening van de hoeveelheid nog te behalen gezondheidswinst is niet te geven. Indicaties hierover laten zien dat deze winst voor sommige ziekten en interventies substantieel kan zijn.

Kosten-effectiviteits analyses spelen nog een beperkte maar toenemende rol in prioritering

Het berekenen van de kosten-effectiviteit van zorginterventies is een jonge wetenschap. Er zijn nog te weinig kosten-effectiviteits analyses gedaan en de onderlinge vergelijkbaarheid is nog niet optimaal. Hierdoor is de rol van kosten-effectiviteits analyses tot nu toe nog beperkt. Daar staat tegenover dat in de afgelopen jaren de kwaliteit van en ervaring met deze berekeningen is toegenomen. Ook is er sprake van toenemende standaard-

disatie en worden kosten-effectiviteits analyses in toenemende mate uitgevoerd bij onderzoek naar de werkzaamheid van zorginterventies en betrokken bij besluitvorming over prioritering.

- Uit een literatuurstudie naar de kosten-effectiviteit van zorginterventies bij CARA blijken er voor 24 verschillende zorginterventies 87 studies te zijn uitgevoerd. Deze informatie bleek niet altijd direct bruikbaar voor het prioriteren van zorginterventies. Wel was een aantal voorzichtige conclusies te trekken. De redenen dat deze studies niet direct bruikbaar zijn voor het prioriteren van zorginterventies zijn verschillen in de berekening van kosten en gehanteerde effectmaten, verschillen in setting zoals verschillen tussen landen waar de studies zijn uitgevoerd, en, met name voor wat betreft de studies van oudere datum, de beperkte kwaliteit. Soms is de effectmaat waarover in de kosten-effectiviteits analyse wordt gerapporteerd ziektespecifiek zoals bij enkele geneesmiddelenstudies, waardoor slechts conclusies kunnen worden getrokken omtrent de relatieve doelmatigheid voor één ziekte en geen prioritering van zorginterventies over ziektecategorieën heen mogelijk is.

Integrale benadering nodig om potentieel te behalen gezondheidswinst ook daadwerkelijk te realiseren

De integrale benadering begint met inzicht in de werkzaamheid en kosten-effectiviteit van zorginterventies. Vervolgens is een voor de praktijk bruikbare samenvatting nodig, bijvoorbeeld in de vorm van richtlijnen en protocollen. Daarop aansluitend moet een traject van implementatie worden verzorgd. Na toepassing van de zorginterventie kan monitoring van de doeltreffendheid en van het proces van zorg inzicht geven in knelpunten. Feedback van deze informatie en, aan de hand hiervan, het oplossen van deze knelpunten kan de gezondheidswinst nog verder vergroten.

- Een concreet voorbeeld van een integrale benadering is uitgewerkt voor het zorgproces rond endeldarmkanker. Voor endeldarmkanker is de werkzaamheid van een nieuwe chirurgische techniek bestudeerd, waarbij naar schatting in 5-10% van de patiënten lokale recidieven optreden. Uit de kankerregistratie, aangevuld met informatie over uitkomsten en het zorgproces, blijkt dat de doeltreffendheid van de huidige zorg beduidend lager is: de kans op een lokaal recidief bedraagt ruim 20%. Er is dus naar verwachting 10-15 procentpunten extra gezondheidswinst te behalen. Uit deze registratie blijkt overigens dat 40% van de patiënten met in principe een indicatie geen radiotherapie kreeg en 12% van de in principe niet-geïndiceerden wel. Daarnaast is er variatie in de uitvoering van radiotherapie en in de beoordeling van het weefselpreparaat door de patholoog. Verbetering in het proces van zorg kan worden bereikt door verbetering in de uitvoering van de chirurgie, betere indicatiestelling en uitvoering van radiotherapie en betere beoordeling van het weefselpreparaat. Onlangs is een *kwaliteitsverbeteringsproject* gestart met een groot draagvlak in de beroepsgroep, waarbij chirurgen worden opgeleid om de nieuwe chirurgische techniek te leren. Bovendien is er protocollaire afstemming over een uniforme werkwijze voor de radiotherapie en de pathologie. De doeltreffendheid wordt gevolgd aan de hand van de weefselbeoordeling en het aantal lokale recidieven, waarna terugkoppeling naar de zorgverleners plaatsvindt om het zorgproces te verbeteren.

Betekenis van de bevindingen voor beleid

Zorgbeleid

Belangrijke aanbevelingen bij het verder vormgeven van beleid gericht op de zorg zijn de volgende:

- *Samenvatten en verspreiden van kennis* over werkzaamheid, doeltreffendheid en knelpunten in het proces van zorg, en over doelmatigheid van zorginterventies; deze kennis volgt uit resultaten van klinisch onderzoek, ‘outcome’-studies, kwaliteitsmeting van zorg en van kosten-effectiviteits analyses (MTA, Cochrane Collaboration).
- Op basis van deze kennis voortgaan met het *formuleren en implementeren van richtlijnen en standaarden*; deze dienen ingepast te worden in kaders voor verbetering van de kwaliteit van het proces van zorg.
- *Evalueren* van het proces van zorg en uitkomsten van interventies. De in gang gezette ontwikkelingen met betrekking tot doelmatigheidsbevordering en de ontwikkeling en implementatie van richtlijnen en standaarden moeten regelmatig op hun effect worden geëvalueerd en zonodig bijgesteld.
- Creëren van een breed *draagvlak* onder de zorgverleners voor het opstellen, uitvoeren en evalueren van activiteiten gericht op de verbetering van de kwaliteit van het medisch handelen; hierbij staan de beroepsgroepen, waaronder de huisartsen, specialisten en paramedici, centraal. Hiervoor is het wenselijk aan te sluiten bij de vele initiatieven van de beroepsgroepen en incentives te ontwikkelen.

Monitoring en onderzoeksbeleid

Nederland kent vele registraties, enquêtes en andere meestal eenmalige onderzoeken die gegevens over de volksgezondheid opleveren. Op een aantal onderdelen is de informatievoorziening in de afgelopen jaren verbeterd en zijn initiatieven genomen voor verdere verbetering. Er blijven echter enkele belangrijke aandachtspunten en grote knelpunten met betrekking tot monitoring en onderzoek bestaan:

- Het ontbreekt aan voldoende kennis over de werkzaamheid, doeltreffendheid en doelmatigheid van interventies in de zorg. Onderzoek op deze terreinen in internationaal verband en op nationaal niveau verdient stimulering.
- In het onderzoeksbeleid zou ook meer de aandacht uit moeten gaan naar de doelmatigheid van het diagnostische proces. Bovendien moet niet alleen worden onderzocht welk diagnostisch proces of zorginterventie het meest doelmatig is, maar vooral ook bij welke patiënt deze het meest doelmatig zijn.
- Meer onderzoek naar factoren die van invloed zijn op de toepassing van richtlijnen in de praktijk en naar maatregelen die dit bevorderen.
- Bestaande zorgregistraties zijn maar zeer beperkt bruikbaar voor het beoordelen van de doeltreffendheid en kwaliteit van de zorg. Nagegaan moet worden hoe deze voor dit doel kunnen worden aangepast. Dit zou kunnen gebeuren door relevante kenmerken van de patiënt, het zorgproces en gezondheidseffecten mee te nemen.
- Nog weinig toegepaste, weinig onderzochte en ook relatief nieuwe typen zorginterventies zijn advisering over leefstijl door zorgverleners en zelf-management door de patiënt. In het licht van de verwachte toename van het aantal chronisch zieken en het streven naar autonomie van (chronische) patiënten verdient onderzoek naar de werkzaamheid en doeltreffendheid van deze zorginterventies meer aandacht.

DEEL A

Effecten van zorg: een overzicht

J.S.A.G. Schouten, J. van der Meer

1 INLEIDING

Motief

Hoewel er al veel gezondheidswinst is behaald met de huidige zorg, zijn er aanwijzingen dat verdere verbetering van de gezondheidstoestand van de bevolking mogelijk is. Doordat het steeds duidelijker wordt dat financiële beperkingen dwingen tot het maken van keuzen (Anoniem, 1991) is de cruciale vraag dan ook hoe met de beschikbare middelen de meeste gezondheidswinst kan worden geboekt.

Om betere prioriteiten te stellen zijn gegevens nodig over de factoren die bepalend zijn voor de gezondheidstoestand en over de mogelijkheden om die gezondheidstoestand gunstig te beïnvloeden. In VTV-1993 is inzicht gegeven in die factoren (Ruwaard & Kramers, 1993). Aan de mogelijkheden om de gezondheidstoestand via zorg daadwerkelijk te beïnvloeden, is echter slechts summier aandacht besteed. De evaluatie van VTV-1993 bracht aan het licht, dat de bruikbaarheid ervan voor het gezondheidsbeleid kan worden vergroot door die mogelijkheden expliciet aan de orde te stellen (Harteloh et al., 1995).

Concepten

Onder *zorg* worden de activiteiten verstaan die erop gericht zijn tekorten in de gezondheidstoestand en/of de zelfredzaamheid van individuen (patiënten/cliënten) op te heffen, te reduceren, te compenseren en/of te voorkomen. Daarbij richt de zorg zich op individuen die zich met een bepaalde zorgvraag tot het zorgcircuit wenden en niet op gezonden in de algemene bevolking. In het gunstigste geval leidt zorg tot genezing. In andere gevallen is het streven erop gericht klachten te verminderen of te voorkómen dat een gediagnostiseerde ziekte verergert of tot invaliditeit leidt. De uitkomstmaten voor de uit te drukken gezondheidswinst liggen dan voornamelijk op het terrein van de ernst van de ziekte, de kwaliteit van leven maar ook op de sterfte.

Werkzaamheid ('efficacy') is in dit rapport gedefinieerd als de gezondheidswinst die onder experimentele of ideale omstandigheden van een zorginterventie mag worden verwacht. *Doeltreffendheid* (effectiviteit, 'effectiveness') is de mate waarin met een zorginterventie (vooraf geformuleerde) uitkomsten in de praktijk worden bereikt. *Doelmatigheid* is gedefinieerd als een zodanige inzet van middelen dat deze in redelijke verhouding staan tot de daarmee gegenereerde verbetering van de gezondheidstoestand. Een basis hiervoor is het inzicht in de kosten-effectiviteit van zorginterventies: de verhouding tussen kosten en gezondheidswinst. Voor de overige definities wordt verwezen naar *bijlage 3*.

Vraagstellingen en aanpak

Om inzicht te krijgen in de mogelijkheden om de gezondheidstoestand via zorg gunstig te beïnvloeden is voor tien geselecteerde ziekten antwoord gezocht op de volgende vragen:

- Hoe groot is de werkzaamheid van zorginterventies?
- Hoe groot is de doeltreffendheid van zorginterventies?
- Is er een verschil tussen de grootte van de werkzaamheid en de doeltreffendheid?

- Wat zijn de oorzaken van het achterblijven van de in de praktijk behaalde gezondheidswinst?
- Wat is de mogelijkheid nog te behalen gezondheidswinst door beïnvloeding van deze oorzaken?
- Wat is er bekend over de doelmatigheid (kosten-effectiviteit) van de zorginterventies?

Voor de bestudering van de effecten van zorg is gekozen voor de ziekte als invalshoek. Leidraad bij de keuze van tien ziekten uit de 52 voor VTV geselecteerde ziekten en aandoeningen was allereerst hun bijdrage aan de morbiditeit, mortaliteit en kosten. Ook een brede vertegenwoordiging van verschillende ziektecategorieën (zoals uit de groep infectieziekten, kanker, psychische stoornissen en hart- en vaatziekten) is nagestreefd, zodat ook verschillende typen zorginterventies (medicamenteus, chirurgisch, fysiotherapeutisch, psychologisch) in beeld komen.

Om nadere invulling aan het thema te geven is een expertgroep samengesteld. Deze had tot taak de voortgang inhoudelijk te bewaken en de begeleiding van onderdelen ter hand te nemen. Aan deskundigen is vervolgens gevraagd om volgens bepaalde richtlijnen de ‘state-of-the-art’ te schrijven over de zorginterventies voor de betreffende ziekte (zie *deel B*). In aanvulling op de beoordeling door de expertgroep is een beoordeling door twee referenten per ziekte uitgevoerd.

De *werkzaamheid* van zorginterventies is bij voorkeur bestudeerd door gebruik te maken van onderzoeksbevindingen uit systematische overzichtsartikelen, meta-analyses of afzonderlijke trials. Observationale, niet-experimentele studies (‘outcome’-studies) die een beeld geven van de dagelijkse praktijk zijn gebruikt om te bestuderen in welke mate het effect in de praktijk is behaald (*doeltreffendheid*). Dit zijn bij voorkeur studies die gebruik maken van bestaande zorgregistraties om zodoende een representatief beeld van de dagelijkse praktijk te krijgen. Door de uitkomsten, zoals vermindering van sterfte, in de praktijk te vergelijken met de resultaten die onder ideale omstandigheden zijn bereikt, kan een indruk worden verkregen over de mate waarin nog meer gezondheidswinst, zoals vermindering van sterfte, geboekt kan worden.

Oorzaken voor achterblijvende uitkomsten in de praktijk zijn te vinden in tekortkomingen in het proces van zorg. Dit proces is voor dit rapport in de volgende vijf fasen onderscheiden (gemodificeerd naar Tugwell et al., 1985):

- 1 *contact met de gezondheidszorg*: komt iedere patiënt tijdig in contact met de gezondheidszorg?
- 2 *diagnose van de ziekte*: wordt bij iedere patiënt tijdig de juiste diagnose gesteld?
- 3 *indicatiestelling*: krijgt iedere patiënt tijdig de passende zorginterventie volgens de huidige medisch wetenschappelijke inzichten?
- 4 *uitvoering van de zorginterventie*: wordt de zorginterventie altijd volgens de ‘state-of-the-art’ uitgevoerd?
- 5 *therapietrouw van de patiënt*: volgen alle patiënten de adviezen tijdig en op de juiste wijze op?

De maximaal te behalen gezondheidswinst is bereikt als al deze fasen optimaal verlopen. Wanneer één of meerdere van deze fasen niet goed verlopen is er gezondheidsverlies doordat klachten onnodig lang blijven bestaan, de patiënt in een niet meer volledig reversibel stadium van de ziekte kan komen of doordat de patiënt onnodig bijwerkingen

ondervindt van de verkeerde interventie. In het geval van besmettelijke ziekten is er een verhoogd risico op besmetting van anderen. Om te beoordelen of er een knelpunt is in één van de vijf fasen is het noodzakelijk een norm te stellen én aan te geven hoe de situatie in de praktijk is. Op grond hiervan kunnen norm en praktijk vergeleken worden. De norm kan daarbij gesteld worden op basis van wetenschappelijk onderzoek en/of daarop gebaseerde richtlijnen.

De omvang van de nog te behalen gezondheidswinst is daar waar mogelijk getaxeerd op basis van de vergelijking tussen werkzaamheid en doeltreffendheid en/of op basis van de omvang van de knelpunten in het proces van zorg.

In aanvulling op het voorgaande is voor CARA in de literatuur gezocht naar hetgeen er bekend is over de kosten-effectiviteit van zorginterventies.

Op basis van de resultaten uit de hoofdstukken in *deel B* is een samenvatting gemaakt in de vorm van een tabel (zie *tabel 1.1*). Per ziekte zijn voor de verschillende zorginterventies de mate waarin de *werkzaamheid* bewezen wordt geacht, de kennis over de *doeltreffendheid* en de *knelpunten in de vijf fasen van het proces van zorg* aangegeven. Voor meer details en inzicht in de mogelijkheden om per ziekte meer gezondheidswinst te behalen wordt verwezen naar de hoofdstukken zelf in *deel B*. In het hierna volgende gedeelte van *deel A* zullen algemene, integratieve aspecten van deze resultaten besproken worden. Daarbij worden voorbeelden gekozen uit de hoofdstukken van *deel B*. In *deel A* worden ook aanvullingen gegeven op basis van kennis uit de expertgroep en relevante literatuur.

Tabel 1.1: Werkzaamheid, doeltreffendheid en knelpunten in het proces van zorg van verschillende zorginterventies voor tien ziekten.

Ziekte	Werkzaamheid ^a	Doeltreffendheid ^b	Knelpunten in het proces van zorg ^c				
			Contact met de gezondheidszorg	Diagnostiek van de ziekte	Indicatiestelling	Uitvoering	Therapietrouw van de patiënt
Tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> • behandeling met tuberculostatica + • INH-profylaxe + • BCG-vaccinatie - tot + ^d 	<ul style="list-style-type: none"> • 70-80% genezing of voltooide behandeling, variërend per risicogroep 	<ul style="list-style-type: none"> • mediane patiëntendelay circa 2-4 weken • bij sommige risicogroepen lange delay • aantal personen gemist bij contactopsporing, omvang is onbekend 	<ul style="list-style-type: none"> • alertheid op tuberculose door artsen • 10-20 patiënten overlijden per jaar aan tuberculose zonder dat de diagnose is gesteld • mediane doktersdelay 2-4 weken 	-	<ul style="list-style-type: none"> • follow-up van patiënten 	<ul style="list-style-type: none"> • circa 10% afgebroken behandeling • voor bepaalde risicogroepen circa 30%
Dikke darm- en endeldarmkanker	<ul style="list-style-type: none"> • chirurgie + • radiotherapie voor endeldarmkanker + • chemotherapie voor dikke-darmkanker + 	<ul style="list-style-type: none"> • circa 20% krijgt lokale recidieven 	<ul style="list-style-type: none"> • vaak in een laat en ernstig stadium contact met de gezondheidszorg 	?	<ul style="list-style-type: none"> • voor radiotherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • chirurgie • weefsel beoordeling door patholoog • radiotherapie 	-
Suikerziekte	<ul style="list-style-type: none"> • scherpe glucose instelling + • laser behandeling + • ACE-remmers + • bloeddruk behandeling + • lipiden verlaging + 	?	<ul style="list-style-type: none"> • circa 50% van de personen met suikerziekte nog niet ontdekt • vaak contact met de gezondheidszorg als er al (ernstige) afwijkingen zijn 	<ul style="list-style-type: none"> • tijdig stellen diagnose suikerziekte bij jeugdigen (in 1988-1990 zijn 3 kinderen ten gevolge van het te laat stellen van de diagnose overleden) 	Volgen NHG-richtlijnen: <ul style="list-style-type: none"> • diagnostiek en behandeling • risicofactoren voor hart- en vaatziekten • oogheelkundig onderzoek • voetinspectie • onderzoek naar neuropathie 	Volgen NHG-richtlijnen: <ul style="list-style-type: none"> • instelling glucose • follow-up controle risico factoren 	+

vervolg Tabel 1.1: Werkzaamheid, doeltreffendheid en knelpunten in het proces van zorg van verschillende zorginterventies voor tien ziekten.

Ziekte	Werkzaamheid ^a	Doeltreffendheid ^b	Knelpunten in het proces van zorg ^c				
			Contact met de gezondheidszorg	Diagnostiek van de ziekte	Indicatiestelling	Uitvoering	Therapietrouw van de patiënt
Depressie	<ul style="list-style-type: none"> • farmacotherapie + • psychotherapie ? tot + 	?	?	?	<ul style="list-style-type: none"> • antidepressiva te weinig voorgeschreven en • benzodiazepines te vaak voorgeschreven 	<ul style="list-style-type: none"> • dosering antidepressiva te laag 	+
Ziekte van Parkinson	<ul style="list-style-type: none"> • levodopa + • overige medicatie ? tot + • fysiotherapie ? • logopedie ? 	?	-	<ul style="list-style-type: none"> • bij een selecte groep al circa 2,4 jaar klachten op moment van ontdekken door screening ^e 	?	<ul style="list-style-type: none"> • bij selecte groep kan instelling op medicatie beter ^e 	-
Acuut hartinfarct	<ul style="list-style-type: none"> • trombolysen + • aspirine + • heparine - • β-blokkers + 	<ul style="list-style-type: none"> • bij behandelde groep in een Nederlands ziekenhuis vergelijkbaar met trial • daling in (ziekenhuis) sterfte aan coronaire hartziekten per jaar is verbeterd waarschijnlijk ten gevolge van trombolysen en aspirine 	<ul style="list-style-type: none"> • tijd tussen begin klachten en start trombolysen lang 	<ul style="list-style-type: none"> • mogelijke bijdrage aan vertraging tot behandeling 	<ul style="list-style-type: none"> • circa 20-30% van de patiënten geen trombolysen gehad ^e • vertraging behandeling in ziekenhuis • niet altijd (langdurig) aspirine en β-blokkers gegeven ^e 	?	-

vervolg Tabel 1.1: Werkzaamheid, doeltreffendheid en knelpunten in het proces van zorg van verschillende zorginterventies voor tien ziekten.

Ziekte	Werkzaamheid ^a	Doeltreffendheid ^b	Knelpunten in het proces van zorg ^c				
			Contact met de gezondheidszorg	Diagnostiek van de ziekte	Indicatiestelling	Uitvoering	Therapietrouw van de patiënt
Hartfalen	<ul style="list-style-type: none"> • ACE-remmers + • diuretica + • nitraat & hydralazine+ • B-blokker ? tot + • Ca-antagonist - tot + • digoxine ? tot + • i.v. inotropica ? tot + • submaximale inspanning + 	?	?	<ul style="list-style-type: none"> • echocardiogram vaak niet gemaakt ^e • circa 50% geen hartfalen op basis van anamnese en lichamenlijk onderzoek 	<ul style="list-style-type: none"> • ACE-remmers te weinig voorgeschreven ^e 	<ul style="list-style-type: none"> • dosering ACE-remmers te laag ^e 	+
CARA ^f	<ul style="list-style-type: none"> • stoppen met roken + • onderhoudsmedicatie - tot + • medicatie voor exacerbatie - tot + • longrevalidatie - tot + • onderhoudsbehandeling met zuurstof thuis - tot + • sommige paramedische interventies - tot + • zelfmanagement - tot + • voedingssuppletie - • chirurgie - tot + 	<ul style="list-style-type: none"> • succespercentage stoppen met roken 20-30% • door zelfmanagement minder klachten • stoppen met roken geeft minder sterke daling van de FEV-1 van circa 10 ml/jaar 	<ul style="list-style-type: none"> • onontdekte patiënten met COPD/astma • opkomst voor influenza vaccinatie circa 40% 	<ul style="list-style-type: none"> • onderscheid COPD/astma met longfunctie onderzoek • weinig allergie diagnostiek • diagnostiek oorzaak exacerbatie (infectieus/ niet-infectieus) 	<ul style="list-style-type: none"> • weinig profylactische astma-behandeling • geen optimale indicatiestelling voor diverse preventieve en therapeutische maatregelen 	<ul style="list-style-type: none"> • geen optimale follow-up bij diverse preventieve en therapeutische interventies • aanpassen doseringen • betere chirurgische technieken 	<ul style="list-style-type: none"> • therapietrouw groot probleem bij diverse preventieve en therapeutische interventies

vervolg Tabel 1.1: Werkzaamheid, doeltreffendheid en knelpunten in het proces van zorg van verschillende zorginterventies voor tien ziekten.

Ziekte	Werkzaamheid ^a	Doeltreffendheid ^b	Knelpunten in het proces van zorg ^c				
			Contact met de gezondheidszorg	Diagnostiek van de ziekte	Indicatiestelling	Uitvoering	Therapietrouw van de patiënt
Zweren van de maag- en twaalfvingerige darm	<ul style="list-style-type: none"> • Helicobacter pylori (Hp) eradicatie + • H2-antagonisten + • protonpompremmers + 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,4% recidief kans in 29 maanden na eradicatie van Hp, vergelijkbaar met trials 	<ul style="list-style-type: none"> • discussie over plaatsbepaling vroege opsporing Hp 	<ul style="list-style-type: none"> • NHG-standaard waarschijnlijk niet altijd goed gevolgd 	<ul style="list-style-type: none"> • indicaties voor Hp-eradicatie in ontwikkeling 	<ul style="list-style-type: none"> • therapie voor Hp-eradicatie continu in ontwikkeling 	+
Artrose	<ul style="list-style-type: none"> • NSAID + • paracetamol+ • gewrichts- vervanging + • oefenen + • psycho-educatieve interventies + • capsaicine + • corticosteroiden ? • ergotherapie ? • osteotomie ? • arthroscopie/ spoelen ? 	<ul style="list-style-type: none"> • effectiviteit zelfmanagement vergelijkbaar met trials ^e • kans op uitval gewrichtsprothesen hoger bij sommige prothesen en technieken ^e 	<ul style="list-style-type: none"> • wachtlijsten voor gewrichts- vervanging 	-	<ul style="list-style-type: none"> • hoge dosis en vaak NSAID en weinig paracetamol ^e • weinig toepassen psycho-educatieve interventies • weinig toepassen oefenen • weinig toepassen capsaicine-zalf 	<ul style="list-style-type: none"> • uitvoering van de gewrichts- vervangende operatie ^e: • keuze prothese • cementerings- en operatie- techniek 	<ul style="list-style-type: none"> • bij fysiotherapie en psycho-educatie ^e

a) + = werkzaam; ? = onbekend/onduidelijk; - = niet werkzaam; .. tot .. = werkzaamheid afhankelijk van type interventie of subgroep.

b) ? = onbekend.

c) + = knelpunt, zonder nadere omschrijving; ? = onbekend; - = geen knelpunt.

d) op populatie niveau is van BCG-vaccinatie geen invloed op de epidemie te verwachten.

e) studies over de praktijk op basis van buitenlands onderzoek.

f) CARA is te onderscheiden in COPD (chronische bronchitis en emfyseem) en astma.

2 WERKZAAMHEID

Inzicht in de werkzaamheid en de te verwachten effecten van zorginterventies is van belang voordat zorginterventies toegepast gaan worden.

Dit oordeel is in de hoofdstukken uit *deel B* in grote mate gebaseerd op gerandomiseerde interventiestudies, zogenaamde ‘randomized clinical trials’ (RCT). Dit is ook de wijze waarop volgens de huidige wetenschappelijke inzichten de werkzaamheid bij voorkeur moet worden vastgesteld. Deze studies scoren ook hoog bij het beoordelen en aanvaarden van de ‘evidence’ over de werkzaamheid in het kader van ‘Evidence-based medicine’ (zie ook *tekstblok 2.1*) (Guyatt et al., 1994).

Een nuancering is echter op zijn plaats (Naylor, 1995; Black, 1996; Ellis et al., 1995). Voor een aantal toegepaste zorginterventies is geen gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd, terwijl er toch geen twijfel is over de werkzaamheid ervan. Ervaring, inzicht in pathogenese en werkingsmechanisme spelen daarbij een belangrijke rol. Een voorbeeld hiervan is het gebruik van *levo-dopa* bij de ziekte van Parkinson. Een gerandomiseerde trial is hiervoor niet verricht. De behandeling is echter gebaseerd op de pathogenese van de ziekte van Parkinson (verlies aan cellen die dopamine maken in de hersenen), de werking van de stof (dopamine tekorten aanvullen) en een sterke en dramatische verbetering van klachten en verschijnselen in de praktijk.

Tekstblok 2.1: Evidence-based medicine.

Evidence-based medicine (EBM) is het consciëntieus, expliciet en oordeelkundig toepassen van de huidige beste, externe klinisch wetenschappelijke kennis gebaseerd op systematisch onderzoek. Hierbij wordt individuele klinische expertise geïntegreerd met de huidige beste externe, klinisch wetenschappelijke kennis. Het oordeel ‘beste, externe klinisch wetenschappelijke kennis’ is daarbij gebaseerd op *systematisch* onderzoek van de huidige kennis.

Individuele klinische expertise is hierbij de bekwaamheid en het oordeelsvermogen dat indivi-

duele artsen verwerven door klinische ervaring. De huidige beste, externe klinisch wetenschappelijke kennis is gebaseerd op klinisch relevant onderzoek, vaak uit de basale medische wetenschappen, maar in het bijzonder patiënt-gebonden klinisch onderzoek naar de betrouwbaarheid en validiteit van diagnostische tests (inclusief anamnese en lichamelijk onderzoek), de voorspellende waarde van prognostische markers en de werkzaamheid en veiligheid van therapeutische, revaliderende en preventieve interventies (Sackett et al., 1997).

Voor de in *tabel 1.1* genoemde ziekten blijkt dat de werkzaamheid van een groot aantal zorginterventies bewezen wordt geacht. Er zijn echter ook toegepaste interventies waarvan de werkzaamheid en de omvang van de te verwachten gezondheidswinst niet duidelijk zijn. Daarnaast zijn sommige interventies niet werkzaam of minder werkzaam dan andere.

De bruikbaarheid van bestaande informatie over de werkzaamheid wordt bepaald door de kwantiteit, kwaliteit, relevantie en toegankelijkheid hiervan (Slawson & Shaughnessy, 1997). Hierin blijken grote verschillen te bestaan tussen ziekten en tussen zorginterventies. Zo is er bijvoorbeeld een kwalitatief goede meta-analyse op basis van meerdere gerandomiseerde trials bij tienduizenden patiënten naar de werkzaamheid van trombolysie bij het acuut hartinfarct, maar geen bruikbaar onderzoek naar de werkzaamheid van logopedie bij de ziekte van Parkinson. Er zijn ook grote verschillen in gebruik-

te uitkomstmaten waarbij bovendien vaak onduidelijk is of de gebruikte uitkomstmaat gevalideerd is.

In de afgelopen jaren zijn er echter vele trials uitgevoerd en is de *kwaliteit* verbeterd door toepassing van methoden die de kans op een valide antwoord vergroten, zoals het randomiseren, het dubbelblind toepassen van de interventie, het gebruik van een controle-groep en de statistische analyse. Ook is de kwaliteit verbeterd door de ontwikkeling van gevalideerde meetinstrumenten, bijvoorbeeld ziektespecifieke kwaliteit-van-leven vragenlijsten, voor het vaststellen van de effecten.

De *relevantie* is vergroot doordat studies uitgevoerd worden naar reeds toegepaste interventies, zoals oefentherapie bij artrose, en op terreinen waar trials zelden waren uitgevoerd, bijvoorbeeld fysiotherapie, en door meer voor de patiënt relevante uitkomsten (kwaliteit van leven maten) te hanteren.

De *toegankelijkheid* van de verkregen kennis is vergroot door internationale samenwerking in het kader van de Cochrane Collaboration, waarbij op een systematische wijze de literatuur over werkzaamheid wordt verzameld, beoordeeld en samengevat. De ontwikkeling van de methoden hiervoor door de Cochrane Collaboration heeft ook bijgedragen aan de vergroting van de toegankelijkheid. Daarnaast is de toegankelijkheid sterk vergroot door het gebruik van informatie-technologie om literatuur op te zoeken en door richtlijnen.

3 DOELTREFFENDHEID

Informatie over doeltreffendheid is in dit rapport om twee redenen gebruikt. In de eerste plaats om te achterhalen hoeveel effect zorginterventies in de praktijk hebben. In de tweede plaats om te achterhalen hoeveel meer gezondheidswinst behaald zou kunnen worden door de grootte van de doeltreffendheid met de effectgrootte in studies naar de werkzaamheid te vergelijken.

In hoeverre werkzaam gebleken zorginterventies in de praktijk doeltreffend zijn, wordt bestudeerd in zogenaamde ‘outcome’-studies. Om een *representatief* beeld te krijgen van de dagelijkse zorg kunnen hiervoor bestaande registraties van uitkomsten van zorg bij patiënten in de praktijksituatie gebruikt worden. Wanneer namelijk geen bestaande registratie wordt gebruikt, maar speciale studies worden opgezet dan kan dit van invloed zijn op de uitkomsten. Bovendien kan het zijn dat dergelijke studies op selectieve lokaties zijn uitgevoerd.

Van de tien bestudeerde ziekten kon voor interventies bij drie ziekten (tuberculose, dikke-darm- en endeldarmkanker en het acuut hartinfarct) de doeltreffendheid enigszins worden beoordeeld aan de hand van Nederlandse zorgregistraties. Het betreft het Nederlands Tuberculose Register (NTR), de Nederlandse Kankerregistratie, de CBS-Doodsoorzakenstatistiek en de Landelijke Medische Registratie (LMR). Bij de kankerregistratie was overigens aanvullende informatie nodig over het proces van zorg en relevante uitkomsten.

Zo blijkt uit de NTR het percentage genezing of voltooide behandeling 70-80 te zijn. Zonder behandeling zou het genezingspercentage beduidend lager zijn. De kankerregis-

tratie, aangevuld met informatie uit een regio, laat zien dat de kans op een lokaal recidief voor endeldarmkanker in deze regio ruim 20% is. Deze kans zou naar verwachting aanzienlijk lager zijn als nieuwe chirurgische technieken, pre-operatieve radiotherapie en standaardisatie van het zorgproces toegepast zouden worden. Voor coronaire hartziekten blijkt uit de CBS-Doodsoorzakenstatistiek dat de sterfte voor mannen in de periode 1987-1993 in zijn totaliteit met 4,2% per jaar is gedaald tegen 1,7% in de periode 1979-1986 (Bonneux et al., 1997). Voor de ziekenhuissterfte (op basis van de LMR) bedroeg de daling in beide perioden respectievelijk 5,8% en 1,3%. Deze sterkere daling in ziekenhuissterfte wordt toegeschreven aan een betere behandeling in het ziekenhuis van het acuut hartinfarct door trombolysie en aspirine.

De informatie over de doeltreffendheid van de zorg in bestaande registraties blijkt dus beperkt tot enkele ziekten en enkele soorten uitkomsten. Dit bevestigt het onderzoek van de Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg (SIG) waaruit blijkt dat landelijke zorgregistraties maar beperkt bruikbaar zijn voor het meten van de effectiviteit (Haring & Kruit, 1994). Het ontbreekt vaak aan metingen van uitkomsten en aan relevante patiëntkenmerken om valide vergelijkingen te kunnen maken die de doeltreffendheid van interventies aantonen.

De tweede toepassing, het bepalen van de nog te behalen gezondheidswinst door de vergelijking tussen behaalde gezondheidswinst (doeltreffendheid) en de gezondheidswinst behaald onder experimentele, ideale omstandigheden (werkzaamheid), bleek zelden goed uitvoerbaar. De oorzaak is voornamelijk een gebrek aan studies over de doeltreffendheid. In een enkel geval zoals bij het acuut hartinfarct waren er wel outcome-studies over de doeltreffendheid en een meta-analyse over de werkzaamheid. De vergelijking van deze studies leidde niet tot het opsporen van een belangrijk knelpunt in het zorgproces, namelijk dat een deel van de patiënten te laat met de gezondheidszorg in contact komt als ze een hartinfarct hebben. Ook geeft de vergelijking problemen om knelpunten op te sporen als er geen gedetailleerde beschrijving van de patiënten in ieder van de studies wordt gegeven.

Andere dan bovengenoemde twee redenen om 'outcome'-studies uit te voeren zijn:

- 'benchmarking' (spiegelinformatie);
- monitoring van uitkomsten (continue registratie in de tijd);
- onderzoek naar factoren die van invloed zijn op de uitkomsten in de praktijk.

'Benchmarking' is de vergelijking van processen en uitkomsten in de praktijk tussen instellingen of zorgverleners om te beoordelen wie het doeltreffendste en doelmatigste zorgproces heeft. Dit kan leiden tot verbetering van zorgprocessen bij degenen die geen optimale resultaten hebben behaald.

Monitoring van uitkomsten is bruikbaar bij het traceren van knelpunten in het zorgproces als veranderingen in de tijd worden waargenomen. Daarnaast is monitoring bruikbaar om te beoordelen of veranderingen in het zorgproces tot verbetering hebben geleid.

Factoren die van invloed zijn op de uitkomsten in de praktijk worden met name in 'outcome'-studies bestudeerd wanneer een gerandomiseerd onderzoek niet mogelijk, niet wenselijk, niet adequaat is, of nog te prematuur is (Black, 1996). In het volgende hoofdstuk worden factoren die van invloed kunnen zijn op de uitkomsten besproken, namelijk de knelpunten in de vijf fasen van het proces van zorg.

4 KNELPUNTEN IN HET PROCES VAN ZORG

De knelpunten in het proces van zorg die een oorzaak zijn van het achterblijven van de behaalde gezondheidswinst in de praktijk, zijn aan de hand van de eerder genoemde vijf fasen bestudeerd.

Contact met de gezondheidszorg

Een ziekte kan beginnen met een asymptomatisch stadium en vervolgens leiden tot klachten. Indien er geen tijdig contact is met de gezondheidszorg kan er sprake zijn van gezondheidsverlies doordat klachten langer bestaan dan nodig. Een veel groter verlies treedt op wanneer het contact met de gezondheidszorg pas tot stand komt wanneer de ziekte in een minder goed of zelfs onbehandelbaar stadium is. Een bijzondere vorm van gezondheidsverlies kan optreden bij infectieziekten als gedurende langere tijd besmetting van anderen plaatsvindt.

Tabel 1.1 geeft aan dat voor bepaalde ziekten patiënten (te) laat met de gezondheidszorg in contact komen. Dit blijkt uit:

- de gemeten patiëntdelay: tijd tussen begin van de klachten en eerste contact (tuberculose, acuut hartinfarct);
- het aantal door de patiënt geïnfecteerde personen op het moment dat een patiënt met de gezondheidszorg in contact komt (tuberculose);
- het stadium van de ziekte als patiënten voor het eerst in contact met de gezondheidszorg komen (dikke-darm- en endeldarmkanker en suikerziekte);
- het aantal personen in de algemene bevolking dat de ziekte heeft zonder dat dit bekend is (suikerziekte, CARA).

Voor de komende jaren kan verwacht worden dat voor bijvoorbeeld dikke-darm- en endeldarmkanker, suikerziekte, CARA en de infectie met *Helicobacter pylori* in verband met zweren van de maag en twaalfvingerige darm, besluitvorming nodig is over de wenselijkheid van screening of case-finding om het contact met de gezondheidszorg te vervroegen.

Het verminderen van dit knelpunt door het contact met de gezondheidszorg te vervroegen kan met gezondheidswinst gepaard gaan. Voorbeelden hiervan zijn het geven van thuiestrombolyse bij een acuut hartinfarct of de behandeling met inhalatiecorticosteroiden van patiënten met CARA die zijn opgespoord door screening in de algemene bevolking.

In het algemeen moet het bevorderen van het contact met de gezondheidszorg echter terughoudend gebeuren om onnodige behandeling te voorkómen. In een vroeg stadium kan een deel van de (asymptomatische) patiënten een gunstig natuurlijk beloop hebben ('self-limiting disease'). Bovendien hoeft de zorginterventie niet effectiever te zijn in een vroeg stadium in vergelijking met een later stadium. Het is daarom noodzakelijk alle gevolgen van interventies om het contact te bevorderen goed te kennen voordat deze algemeen worden toegepast. Een gerandomiseerd interventie onderzoek dat inzicht geeft in de effecten op het brede scala van uitkomsten, en een kosten-effectiviteits analyse zijn hierbij vaak onontbeerlijk.

In dit rapport is niet ingegaan op de oorzaken van een te laat contact, het ging om de vraag of het contact tijdig genoeg optrad om geen gezondheidsverlies te krijgen. Oorzaken waaraan echter wel te denken valt zijn:

- barrières van financiële aard (zie ook *thema-rapport II, deel B, hoofdstuk 5*);
- barrières van organisatorische aard (zie ook *thema-rapport II, deel B, hoofdstuk 7*);
- spreiding en capaciteit van voorzieningen, zoals bijvoorbeeld vertaald in wachttijden (zie ook *thema-rapport VI, deel B, hoofdstuk 4*);
- kennis, attitude, eigen-effectiviteit (de mate waarin iemand zich in staat acht bepaald gedrag uit te voeren) en vaardigheden van de patiënt;
- sociale invloed op patiënten.

Deze oorzaken kunnen aangrijpingspunten zijn voor verbetering van het contact met de zorg via het beïnvloeden van het gedrag van de patiënt door middel van gezondheidsvoorlichting (GVO) (zie ook *thema-rapport IV, deel B, hoofdstuk 1*). Daarnaast is het mogelijk om actief zieken vroegtijdig op te sporen door middel van screening of case-finding (zie ook *thema-rapport IV, deel A, hoofdstuk 2*). Voor een aantal oorzaken (met name barrières) heeft de overheid een directe verantwoordelijkheid vanwege het garanderen van de toegang tot de zorg.

Diagnostiek

Wanneer de diagnose van de ziekte niet tijdig gesteld wordt of als de verkeerde diagnose wordt gesteld, blijven klachten langer dan nodig bestaan en kan de patiënt eventueel in een onbehandelbaar stadium van de ziekte komen. Wanneer door de verkeerde diagnose de verkeerde behandeling gegeven wordt, kan hierbij nog eens gezondheidsverlies optreden door de bijwerkingen van de verkeerde interventie zonder de gunstige effecten hiervan.

De diagnostische fase is bij een aantal ziekten een knelpunt (zie *tabel 1.1*). Dit blijkt uit:

- de dokterdelay: de tijd tussen het eerste contact met de patiënt en het tijdstip van het stellen van de diagnose (tuberculose);
- het niet gebruiken van ‘state-of-the-art’ methoden voor diagnostiek of het onvoldoende volgen van richtlijnen (mogelijk het geval bij hartfalen, CARA, zweren van de maag en twaalfvingerige darm);
- enig verlies aan gezondheid doordat onvoldoende diagnostisch onderscheid wordt gemaakt tussen astma en COPD bij CARA.

De verwachting is dat in de komende jaren voor een aantal bestaande diagnostische methoden die anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen aanvullen, duidelijk zal worden wanneer ze gebruikt kunnen worden. Voorbeelden hiervan zijn de echocardiografie voor hartfalen, longfunctie-onderzoek bij CARA om COPD en astma te onderscheiden en testen op de aanwezigheid van *Helicobacter pylori*.

De huisarts zou vaker rechtstreeks, zonder tussenkomst van een specialist, toegang moeten hebben tot een aantal aanvullende diagnostische mogelijkheden, zo wordt in enkele hoofdstukken in *deel B* bepleit (zie *deel B, hoofdstukken 3, 7, 8 en 9*). Hoewel dit voor een aantal voorzieningen, zoals gastroscopie, kosten-effectief lijkt, zal de kosten-effectiviteit van deze voorzieningen nog vastgesteld moeten worden. Het risico is aanwezig dat diagnostische voorzieningen voor ziekten die door de huisarts zelden worden gezien, niet doelmatig worden toegepast. Daarnaast kan overgebruik, op lange termijn, niet worden uitgesloten als de toegangsdrempel wordt verlaagd.

Gezondheidswinst lijkt geboekt te kunnen worden door verbetering van de diagnostiek, mits dit gevolgen heeft voor de keuze van de toe te passen interventie. De mate waarin nog gezondheidswinst is te behalen door verbeterde diagnostiek is echter niet altijd even duidelijk.

Verbetering van diagnostiek kan dus op zijn plaats zijn maar kan gepaard gaan met overdiagnostiek en overbehandeling indien het inzicht ontbreekt in de te verwachten gezondheidswinst en de aard van de patiëntencategorie waarbij die verbetering in diagnostiek wenselijk is.

Indicatiestelling voor de zorginterventie

Niet iedereen met een bepaalde ziekte zal dezelfde zorginterventie moeten krijgen. Dit zal afhangen van het verwachte beloop, het risico op bijwerkingen, de verwachte grootte van het effect van de zorginterventie en de voorkeur van de patiënt. Wanneer de patiënt niet of te laat de indicatie krijgt of een indicatie krijgt voor de verkeerde zorginterventie kan op een vergelijkbare manier als bij de diagnostische fase gezondheidsverlies optreden.

Tabel 1.1 geeft een aantal voorbeelden van knelpunten in de de indicatiestelling. Zo blijken:

- werkzame zorginterventies lang niet altijd te worden toegepast waar dit wel zou kunnen (ondergebruik). Voorbeelden hiervan zijn een nieuwe chirurgische techniek bij endeldarmkanker, capsaïcine bij knie-artrose, behandeling van risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij suikerziekte, het stoppen-met-roken-advies en zelfmanagement bij astma (zie ook *tekstblok 4.1*);
- zorginterventies soms niet voor de juiste indicatie te worden toegepast (overgebruik). Voorbeelden hiervan zijn het gebruik van sommige medicamenten bij CARA of benzodiazepines bij depressie.

Tekstblok 4.1: Advisering: de verwaarloosde interventie?

Het advies voor leefstijlverandering

Van het advies van de arts om het roken te stoppen is de werkzaamheid bewezen. Een extra twee procent stopt als de huisarts eenmalig een advies geeft en 5% bij herhaald advies. Ondanks dit inzicht geven huisartsen maar bij circa 10% van de *contacten met rokers* een stopadvies en bij circa 50% van de patiënten met een *longaandoening*. Na een stop-advies bij rokers blijft bij 55% een nadere ondersteuning achterwege. Verbetering is mogelijk. Uit een studie naar implementatie van NHG-richtlijnen voor *COPD/astma* blijkt circa 80% van de huisartsen het stopadvies te geven.

Het advies 'U moet er mee leren leven' is beter in te vullen

Voor verschillende ziekten zoals artrose en astma blijkt de werkzaamheid van zelf-management aangegevoeld. Toch blijkt dat artsen het advies over zelf-management vaak niet geven. Zo heeft slechts circa 20% van de huisartsen ervaring met het adviseren over zelfbehandeling bij astma. Negentig procent zou dit echter wel toe willen passen hoewel 20% niet weet hoe dit te doen. Onduidelijkheid over het nut van en de indicaties voor zelf-management lijkt bij te dragen aan onvoldoende toepassing in de praktijk. Ontbreken van richtlijnen voor in de dagelijkse praktijk toepasbare programma's vormen een knelpunt in de uitvoering.

Ondanks signalen van over- en ondergebruik in dit rapport is niet aan te geven hoeveel procent van de patiënten een zorginterventie krijgt waarvan de werkzaamheid is bewezen. In tegenstelling tot eerdere schattingen dat slechts 10-20% van de patiënten een

zorginterventie krijgt waarvan de werkzaamheid is bewezen, laten recentere, niet-landelijk representatieve, buitenlandse studies bij enkele geneeskundige disciplines zien dat dit percentage meer in de richting van de 70-90 gaat ((White, 1995; Muir Gray, 1997; Ellis et al., 1995; Gill et al., 1996). Deze schattingen zijn voor Nederland niet bekend en extrapolatie van buitenlandse gegevens uit niet-representatieve studies is niet zonder risico.

Diepgaand onderzoek naar de mate waarin er sprake is van te weinig of te veel indicatiestellingen voor een werkzame interventie blijkt in Nederland voor de beschreven ziekten weinig uitgevoerd te zijn. Dit is ook niet eenvoudig omdat hiervoor een gedetailleerde beoordeling aan de hand van duidelijke (contra-)indicatiecriteria nodig is van *alle* in de praktijk in aanmerking komende patiënten, niet alleen van degenen die de interventie hebben ontvangen. Een goed voorbeeld is een diepgaand Nederlands onderzoek naar de indicatiestelling voor arthroscopie (Casparie, 1996).

Uit de studies in *deel B* blijkt dat naar richtlijnen wordt verwezen als norm voor de (contra-)indicatiecriteria. Ook wordt verwezen naar andere methoden om een norm te stellen zoals een trial bij specifieke subgroepen, een subgroep-analyse van een trial of een heterogeniteitsstudie in een meta-analyse. Desondanks ontbreekt nogal eens een gedetailleerde onderbouwing van een norm die eenduidig toepasbaar is. In de praktijk zal de indicatiestelling dan ook deels gebaseerd zijn op klinische ervaring, inzicht in de pathogenese van de ziekte en het werkingsmechanisme van de interventie, het oordeel van de zorgverlener en de mening van de patiënt (Naylor, 1995; Sullivan & MacNaughton, 1996).

Het is duidelijk dat het stellen van de indicatie voor een nieuwe interventie met bewezen grotere werkzaamheid en/of minder bijwerkingen zal leiden tot gezondheidswinst. Ook versmalling of verruiming van de indicatiestelling van een bestaande zorginterventie kan leiden tot extra gezondheidswinst. De omvang van de extra gezondheidswinst bij degenen die tot voor kort de zorginterventie niet kregen kan echter minder zijn dan voor de groep die de interventie tot nu toe wel kreeg. Reden hiervoor is dat de indicatiestelling een selectieproces is, gebaseerd op het oordeel over het verwachte beloop en het verwachte effect van de interventies. Hierdoor zullen eerst degenen bij wie naar verwachting veel gezondheidswinst is te behalen de zorginterventie krijgen (zie ook *tekstblok 4.2*). Er zijn echter ook studies uitgevoerd die lijken aan te tonen dat de hoeveelheid gezondheidsverlies aanzienlijk kan zijn als de indicatie voor een zorginterventie niet (tijdig) wordt gesteld (zie ook *tekstblok 4.2*).

Uitvoering van de zorginterventie

Nadat de indicatie is gesteld, is het mogelijk dat de zorginterventie niet optimaal uitgevoerd wordt waardoor niet de optimale gezondheidswinst wordt gehaald (zie *tabel 1.1*). Voorbeelden zijn:

- follow-up van patiënten (tuberculose, CARA);
- doseringen van medicatie (ACE-remmers bij hartfalen, anti-depressiva bij depressie);
- dosering van radiotherapie (endeldarmkanker);
- techniek van operaties (endeldarmkanker, gewrichtsvervanging bij artrose);
- gebruik van materialen bij operaties (gewrichtsvervanging bij artrose).

Een gedetailleerde beschrijving van een knelpunt in de uitvoering laat zien dat slechts bij 26% van de patiënten in het Verenigd Koninkrijk die een gewrichtsprothese krijgen,

Tekstblok 4.2: Hoeveel gezondheidswinst door verruiming van de indicatiestelling?

Weinig?

Uit buitenlands onderzoek is gebleken dat circa 20-30% van de patiënten met een acuut hartinfarct geen zorginterventie (een tromboliticum) kreeg die werkzaam is om het risico op sterfte te verminderen, terwijl ze wel de passende ECG-afwijkingen en geen contra-indicaties hadden. De netto te verwachten gezondheidswinst voor de groep die tot nu toe geen indicatie heeft gehad moet echter genuanceerd beoordeeld worden. Deze winst zal door het toepassen van deze zorginterventie (trombolyse) wellicht niet even groot zijn als bij de groep die de interventie wel heeft gehad. De kenmerken van de groep zonder de interventie tot nu toe weerspiegelen namelijk een groter risico op bijwerkingen, een infarct met een kleiner risico op grote schade aan het hart, een kleinere kans op doeltreffendheid en een onzekere diagnose (Krumholz et al., 1997).

Veel?

Ondergebruik van β -blokkers na een hartinfarct komt veel voor. Uit een Amerikaanse studie blijkt dat maar 21% van de overlevenden na een hartinfarct van 65 jaar en ouder die een indicatie hadden voor β -blokkers ook daadwerkelijk een recept voor β -blokkers kreeg (Soumerai et al., 1997). De sterfte in de groep die een β -blokker gebruikte was 43% lager dan onder niet-gebruikers. Deze bevinding was consistent voor verschillende leeftijdsgroepen en na correctie voor andere verklarende factoren. De reductie in sterfte was van dezelfde orde van grootte als in twee trials. Van de 886 overledenen werden er 381 (43%) toegeschreven aan het ondergebruik van β -blokkers. Ook het aantal heropnames verschilde en was 22% lager in de gebruikersgroep.

de 'state-of-the-art' cementeringstechniek wordt toegepast. Bovendien worden daar 21 verschillende gewrichtsprothesen gebruikt. Van maar 30% van de deze prothesen zijn ooit (klinische) resultaten verschenen in een peer-reviewed medisch tijdschrift. Daarnaast blijkt uit Scandinavische, landelijke registraties van patiënten die een gewrichtsprothese hebben ontvangen dat een aantal cementerings- en operatietechnieken, soorten gewrichtsprothesen en cement een grotere kans op vroegtijdige uitval van de prothese geeft (zie *deel B, hoofdstuk 10*).

Verbetering is zeker mogelijk: uit de bovengenoemde Scandinavische registraties blijkt dat in de loop van de tijd steeds vaker de prothesen worden gebruikt die een kleinere kans op vroegtijdige uitval geven. De gezondheidswinst hierdoor en de kostenbesparingen door het vermijden van her-operaties lijken aanzienlijk te zijn.

Het is overigens niet altijd duidelijk welke uitvoering van een bepaald type zorginterventie het meest werkzaam is, indien er meerdere mogelijkheden van hetzelfde type zorginterventie beschikbaar zijn (zoals bij de psycho-educatieve interventies voor artrose) en een directe vergelijking tussen varianten in uitvoering niet gemaakt is.

Therapietrouw

Gebrek aan therapietrouw is een oorzaak van niet optimale gezondheidswinst wanneer de patiënt uiteindelijk de goed geïndiceerde zorginterventie niet op de juiste wijze, het juiste tijdstip en/of in de juiste dosering toepast. Dit probleem doet zich bijvoorbeeld voor bij veel ziekten waarbij medicamenteuze interventies en fysiotherapie worden toegepast. Zo is circa 10% van de patiënten bij behandeling van tuberculose niet therapietrouw en blijkt de therapietrouw zeer laag te zijn voor het opvolgen van fysiotherapeutische instructies na het afronden van de behandelperiode.

Vaak wordt het knelpunt gemeten als percentage van de patiënten die zich niet houden aan een bepaald advies, geneesmiddelgebruik of -dosering. De omvang van het knelpunt in termen van een ongunstig beloop bij de groep die niet therapietrouw is, is

vaak niet onderzocht. In een trial naar de effecten van de behandeling van een zweer van de maag of twaalfvingerige darm door behandeling van de infectie met *Helicobacter pylori* is dit bijvoorbeeld wel bestudeerd. De kans op succes van behandeling was 96% als meer dan 60% van de medicatie werd ingenomen en 69% als minder dan 60% was ingenomen. Ook bij screening kan therapie-ontrouw een belangrijk knelpunt zijn (Tiramanna, 1997).

Hoewel de invloed op gezondheidsverlies niet vaak goed gekwantificeerd is, kan wel gesteld worden dat *therapie-ontrouw* een groot probleem is omdat dit bij zoveel ziekten en interventies voorkomt (zie *tabel 1.1*).

Tekstblok 4.3: Bedroevend tekort aan trials over methoden om therapietrouw te bevorderen.

In een recent systematisch overzichtsartikel over interventies om therapietrouw bij medicatiegebruik te bevorderen werden weinig goed uitgevoerde gerandomiseerde studies gevonden. Op basis van 1553 relevante citaten en abstracts werden 252 artikelen beoordeeld, waarvan 13 gerandomiseerde studies die aan alle kwaliteitscriteria

voldeden (Haynes et al., 1996). De auteurs concluderen dat de therapietrouw bevorderd kan worden maar dat ook meer onderzoek nodig is. Dergelijk onderzoek zou wel eens een grotere invloed op de extra te behalen gezondheidswinst kunnen hebben dan de zoveelste trial naar geneesmiddel X.

5 HOEVEELHEID NOG TE BEHALEN GEZONDHEIDSWINST

Voor de tien bestudeerde ziekten is in *tabel 5.1* daar waar mogelijk een kwantitatieve indicatie gegeven van de hoeveelheid nog te behalen gezondheidswinst met nieuwe zorginterventies of verbetering van het proces van zorg. De informatie hierover is gebaseerd op:

- vergelijking van de werkzaamheid en doeltreffendheid in combinatie met informatie over het zorgproces (tuberculose);
- extrapolatie van de effecten van een nieuwe interventie onder experimentele omstandigheden naar de praktijk als de indicatie hiervoor gesteld zou gaan worden (endeldarmkanker, zweren van de maag en twaalfvingerige darm, artrose);
- ruwe taxaties van de te verwachten winst wanneer de indicatie verruimd wordt door extrapolatie van gegevens over werkzaamheid in subgroepen (acuut hartinfarct en CARA);
- onderzoek naar de effecten van de verbetering van het zorgproces op intermediaire uitkomsten (suikerziekte).

Een belangrijke beperking is het ontbreken van voldoende en representatieve informatie over de praktijk en over de relatie tussen proces en uitkomsten. Daarnaast moet bij de berekening van de nog te verwachten gezondheidswinst rekening worden gehouden met selectie-processen zoals selectie bij de indicatiestelling en selectieve therapie-ontrouw. Door deze selectie kan de gezondheidswinst bij verbetering van het zorgproces minder groot zijn dan de gezondheidswinst die al behaald is bij de groep waarbij dit knelpunt zich niet voordoet (zie ook *tekstblok 4.2*).

Tabel 5.1: Kwantitatieve indicaties over nog te behalen gezondheidswinst.

Tuberculose	minimaal 10% meer genezing door optimalisering therapietrouw
Endeldarmkanker	van circa 20% naar circa 5-10% lokale recidieven door betere chirurgie, gestandaardiseerde beoordeling van het weefselpreparaat en gestandaardiseerde radiotherapie
Suikerziekte	verbetering van het HbA1c -percentage met gemiddeld 0,7-1,0 procentpunten en verbetering van circa 12 procentpunten in het aantal goed ingestelde patiënten (HbA1c < 7,0%) na 1,5-2 jaar, door geprotocolleerde zorg op basis van NHG-standaard
Acuut hartinfarct	7/1.000 minder sterfgevallen na acuut hartinfarct door betere behandeling met trombolysen en aspirine (ruw geschat op basis van buitenlands onderzoek). In vergelijking hiermee: circa 23 sterfgevallen minder per 1.000 patiënten met een acuut hartinfarct onder 'ideale omstandigheden' in trials.
CARA	slechts 50% van de patiënten krijgt het advies te stoppen met roken. Van degenen die dat advies krijgen stopt naar schatting 2-5%. Deze hebben een circa 20-30% minder sterke daling van de longfunctie.
Zweren van de maag en twaalfvingerige-darm	van 20-30% recidiefkans binnen een jaar bij onderhoudsbehandeling met zuurremmers naar < 15% recidiefkans en < 5% herinfectie kans door bestrijding van <i>Helicobacter pylori</i> (deels al toegepaste interventie)
Artrose	naar schatting 10-30% minder pijn en beperkingen, gemiddeld per individu, door capsaïcine, oefenen en zelf-management

6 DOELMATIGHEID

In de vorige hoofdstukken is uitsluitend aandacht besteed aan het bereiken van een grotere doeltreffendheid. Het bereiken van een grotere doelmatigheid is tot nu toe buiten beschouwing gebleven. Dit had tot gevolg dat alleen aan de werkzaamheid als criterium voor de toepassing van zorginterventies aandacht is gegeven. Voor het bereiken van een grotere doelmatigheid zou daarnaast nagegaan moeten worden of de met de werkzaamheid gepaard gaande gezondheidswinst in verhouding staat tot de voor de interventie benodigde extra investeringen.

De toepassing van dit criterium vereist de bepaling van een zekere grenswaarde. Alleen die interventies zouden dan moeten worden toegepast die een dergelijke grenswaarde van kosten-effectiviteit niet overschrijden. Hoewel uit besluitvorming in het verleden wel enige indicatie voor zo'n grenswaarde kan worden afgeleid, is deze niet expliciet bepaald. Een systematische toepassing van dit tweede criterium op basis van een vaste grenswaarde draagt bij tot een efficiënte besteding van middelen in de gezondheidszorg, omdat zo een zekere garantie bestaat dat een andere allocatie van middelen geen grotere gezondheidswinst zal opleveren.

In het kader van deze rapportage is de bestaande literatuur met betrekking tot kosten-effectiviteit bestudeerd in het hoofdstuk over CARA (zie *deel B, hoofdstuk 8*). Daarbij is voor alle mogelijke zorginterventies nagegaan of informatie over kosten-effectiviteit

beschikbaar is, hetgeen het geval bleek te zijn voor 24 verschillende zorginterventies (87 studies). Deze informatie is niet altijd direct bruikbaar voor het prioriteren van zorginterventies. Wel is een aantal voorzichtige conclusies te trekken. Zo lijken interventies gericht op het stoppen met roken, influenza-vaccinatie en educatie en zelf-management bij astma kosten-effectief te zijn. Verder is er een aantal studies over verschillende medicatieregimes, waaruit conclusies kunnen worden getrokken omtrent de meest kosten-effectieve medicatie voor verschillende indicatiegroepen. Tenslotte kan uit de gerapporteerde gegevens worden opgemaakt welke intensiteit van behandeling optimaal is (bijvoorbeeld ten aanzien van onderhoudsbehandeling met zuurstof thuis) en in welke setting de zorg het meest kosten-effectief kan worden gegeven (bijvoorbeeld bij chronische intermitterende ademondersteuning).

De redenen dat deze studies niet direct bruikbaar zijn voor het prioriteren van zorginterventies zijn verschillen in de berekening van kosten en gehanteerde effectmaten, verschillen in setting zoals verschillen tussen landen waar de studies zijn uitgevoerd, en, met name voor wat betreft de studies van oudere datum, de beperkte kwaliteit daarvan. Soms is de effectmaat waarover in de kosten-effectiviteits analyse (KEA) wordt gerapporteerd ziektespecifiek, zoals bij enkele geneesmiddelenstudies, waardoor slechts conclusies kunnen worden getrokken omtrent de relatieve efficiëntie voor een ziekte en geen prioritering van zorginterventies over ziektecategorieën heen mogelijk is.

Om een dergelijke inventarisatie van resultaten van kosten-effectiviteits studies wel bruikbaar te maken zijn nog enkele additionele bewerkingen noodzakelijk. Hiertoe kunnen ziektespecifieke effectmaten worden vertaald in 'Quality Adjusted Life Years' (QALY's) en zal voor wat betreft de kostenkant van gerapporteerde resultaten uit het buitenland een vertaalslag moeten worden gemaakt naar de Nederlandse situatie. Daarbij moet rekening worden gehouden met eventuele verschillen in de epidemiologie, in de ernst van de ziekte, in de relevantie van de referentiebehandeling waartegen de interventie is afgezet, andere manier van diagnostiek bedrijven, een andere organisatie van de zorg en in alle gevallen andere kostprijzen van activiteiten in de gezondheidszorg. Soms is in dat licht een specifiek in Nederland uitgevoerde kosten-effectiviteits analyse noodzakelijk.

Wanneer kosten-effectiviteit wordt berekend op basis van gecontroleerd klinisch onderzoek dan zijn de resultaten daarvan niet zonder meer bruikbaar voor de beantwoording van beleidsvragen over de introductie of vergoeding van zorginterventies. Zowel effecten als kosten kunnen in de *praktijk* anders uitvallen (zie ook Leidl, 1994). Wat betreft het laatste kan worden gedacht aan extra kosten van diagnostiek, welke wel in het klinisch onderzoek maar niet in de dagelijkse praktijk zullen worden gemaakt, terwijl het ook mogelijk is dat de kosten in de praktijk hoger uitvallen doordat bijvoorbeeld een kwalitatief mindere infrastructuur tot hogere additionele kosten leidt.

In de praktijk zullen ook niet altijd de meest doelmatige zorginterventies worden toegepast. De reden hiervoor is dat in de berekening van de kosten-effectiviteit alle maatschappelijke kosten en effecten meegenomen kunnen zijn terwijl voor de instelling die de zorginterventie moet betalen uit het eigen budget niet alle maatschappelijke kosten en effecten van belang zijn. Daarnaast leiden de incentives van het financieringssysteem zeker niet altijd tot kosten-effectief gedrag uit maatschappelijk oogpunt.

Ondanks bovengeschetste beeld zijn er gunstige ontwikkelingen te schetsen. In toenemende mate wordt aandacht besteed aan standaardisatie van kosten-effectiviteits stu-

dies en is de afgelopen jaren de kwaliteit van en ervaring met deze berekeningen toegenomen (zie ook Gold et al., 1996). Daarnaast wordt een kosten-effectiviteits analyse bij vele trials als onderdeel van de studie meegenomen. Ook blijken kosten-effectiviteits analyses bij de besluitvorming over prioritering vaker een rol te spelen.

7 TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN

In *deel B* worden voor de tien ziekten verschillende toekomstige ontwikkelingen geschetst. Nieuwe inzichten in de pathogenese van de ziekte en betere diagnostische en therapeutische mogelijkheden wekken de verwachting dat er nog meer gezondheidswinst behaald kan worden. Voorbeelden hiervan zijn:

- tuberculose: diagnostiek met PCR-techniek (Polymerase Chain Reaction), DNA-fingerprinting;
- dikke-darm en endeldarmkanker: diagnostiek op basis van oncogenen, tumormarkers; immunotherapie, combinatie van radio- en chemotherapie;
- suikerziekte: insuline-analogen, toedieningsvorm insuline;
- ziekte van Parkinson: diagnostiek met PET- en SPECT-liganden; nieuwe dopamine-agonisten, minder invasieve neurochirurgische interventies;
- hartfalen: diagnostiek door middel van bepaling van neurohormonen; interventies die ingrijpen op de neurohumorale veranderingen, kunsthart;
- acuut hartinfarct: diagnostiek met serummarkers troponin I en T;
- CARA: diagnostisch onderscheid astma en COPD; behandeling met anti-oxidanten en inhalatie-corticosteroiden;
- zweren van de maag en twaalfvingerige darm: diagnostische strategie waarbij testen op *Helicobacter pylori* een rol speelt, onderzoek naar vaccinatie tegen *Helicobacter pylori*, behandelen van *Helicobacter pylori* voorafgaand aan medicatie met NSAID's;
- artrose: NSAID's met selectieve COX-2 remming (waardoor minder maagzweren op zouden treden), medicamenten tegen kraakbeenafbraak, kraakbeentransplantatie, nieuwe gewrichtsprothesen.

Meer generaliserend blijkt dat nieuwe diagnostische en therapeutische mogelijkheden zijn gebaseerd op inzicht in de pathofysiologie, pathologie en ontwikkelingen in diverse wetenschapsgebieden. Zo maken ontwikkelingen in de genetica de diagnostiek gevoeliger, specifiek en minder invasief. Screeningsmethoden kunnen hierdoor verfijnd worden en interventies kunnen specifiek worden toegepast en nieuwe inzichten kunnen ontstaan in het verloop van de transmissie van infectieziekten in de bevolking. Ontwikkelingen in de techniek leiden tot minder invasieve diagnostische procedures en geheel nieuwe inzichten. De klinische betekenis van deze verschillende ontwikkelingen is veelal nog niet duidelijk.

Ondanks dat de diagnostische methoden minder invasief worden en een beter onderscheid gemaakt kan worden tussen degenen met en zonder de ziekte kan het ook zijn dat een grotere gevoeligheid gepaard gaat met verlies aan specificiteit. Meer vals-positieven (personen met een positieve test maar zonder ziekte) worden dan opgespoord met als

risico dat bij deze groep overbehandeling plaatsvindt. Om deze reden wordt de zogenaamde ‘spiraal-CT’ als screening voor dikke-darm- en endeldarmkanker afgewezen. Mede gezien dit risico is een goede klinische evaluatie van nieuwe diagnostische methoden noodzakelijk.

Zoals blijkt uit het overzicht van de besproken ziekten dienen nieuwe behandelingen zich steeds weer aan. Een aantal is nog zeer experimenteel of nog in een ontwikkelingsfase. Geheel nieuwe interventies worden ontwikkeld op basis van nieuwe inzichten in de pathogenese. Daarnaast gaat het om modificaties van bestaande middelen of toepassingen voor nieuwe indicaties.

8 BETEKENIS VOOR HET GEZONDHEIDSBELEID

Fundamenteel en etiologisch epidemiologisch onderzoek is noodzakelijk om grote doorbraken te realiseren bij de behandeling van ziekten. Gezondheidswinst kan echter niet alleen behaald worden met nieuwe interventies maar ook met bestaande. Het geschetste proces van zorg in de vijf fasen biedt de mogelijkheid na te gaan waar zich knelpunten voordoen. Daarbij kan per ziekte en zorginterventie nagegaan worden waar in het proces van zorg het grootste knelpunt zit.

Daarnaast kan een integratieve kijk over het hele traject van het zorgproces relevante alternatieven bieden. Zo blijkt uit een studie dat mogelijk meer gezondheidswinst met dezelfde middelen kan worden verkregen door de therapietrouw voor de behandeling van hoge bloeddruk te bevorderen dan het geld te besteden aan het opsporen van nog méér mensen met hoge bloeddruk (Stason & Weinstein, 1977). Een integratieve benadering kan ook laten zien dat er meerdere mogelijkheden bestaan die elkaar versterken.

Naast de integratieve blik over het hele traject van het zorgproces kan een overzicht over alle stadia van de ziekte alternatieve interventies opleveren die doeltreffender en/of doelmatiger zijn. Zorg die moet worden verleend in een late fase van de ziekte is wellicht te voorkomen door verbetering van het zorgproces in een eerder stadium. De planning van meer (en dure) voorzieningen voor een late fase zou dan ook gepaard moeten gaan met overwegingen verbeteringen in een eerdere fase te bewerkstelligen. Een voorbeeld is de longrevalidatie die te voorkomen zou zijn geweest door het stoppen met roken te bevorderen. Een ander voorbeeld is de zorg die gegeven wordt bij een lokaal recidief van endeldarmkanker. Deels is dit te voorkomen door betere primaire behandeling. Een ander voorbeeld is de mogelijkheid om een deel van de noodzakelijke dialyse uit te stellen door goede preventie van verslechtering van de nierfunctie bij nierziekten (Ooijndijk et al., 1994).

In dit hoofdstuk volgt een aantal aandachtspunten die van algemeen belang zijn om de *doeltreffendheid* van zorginterventies te bevorderen. Het gaat hierbij om een *integraal traject* dat in zijn geheel geoptimaliseerd moet worden teneinde het potentieel aan te behalen gezondheidswinst ook daadwerkelijk in de praktijk te kunnen realiseren (zie ook *tekstblok 8.1*). Dit traject is als volgt geordend:

- van wetenschappelijk onderzoek naar vertaling in bruikbare kennis;

- van bruikbare kennis naar toepassing in de praktijk;
- van evaluatie van uitkomsten naar verbeteringen in het zorgproces.

Van wetenschappelijk onderzoek naar vertaling in bruikbare kennis

Bruikbare kennis over werkzaamheid, doeltreffendheid, knelpunten in het proces van zorg en van de kosten is een eerste voorwaarde om te streven naar doeltreffende en doelmatige zorg. RCT's, 'outcome'-studies, kwaliteitsmeting en kosten-effectiviteits analyses (KEA's) nemen hierbij een centrale plaats in.

Het traject voor het verkrijgen van bruikbare kennis loopt van wetenschappelijk onderzoek, via een systematische, betrouwbare samenvatting van de resultaten, naar makkelijk toegankelijke informatie voor de zorgverlener. Het belang van kennissynthese, zoals bijvoorbeeld in de vorm van systematische overzichtsuitkomsten, richtlijnen en standaarden, en (tijdige) toegankelijkheid tot deze kennis zal als basis voor het handelen volgens 'evidence-based medicine' groter worden.

Onderzoek en de vertaling hiervan naar bruikbare kennis is nog niet optimaal. Verbetering is mogelijk op de volgende punten:

- betere en vergelijkbare methodologie van RCT's, 'outcome'-studies, kwaliteitsmeting en KEA's;
- ontwikkelen van methoden voor het bestuderen en systematisch samenvatten van effecten van interventies waarvoor RCT's niet mogelijk zijn;
- gerichte uitvoering van onderzoek naar de werkzaamheid en kosten-effectiviteit ook voor reeds toegepaste zorginterventies (ZFR, 1993);
- niet alleen onderzoek naar werkzaamheid maar ook onderzoek van de vraag bij wie de zorginterventie met name werkzaam is;
- nagaan bij wie welk diagnostisch proces het meest doelmatig is en of dit leidt tot betere uitkomsten (Moons, 1996; Moons et al., 1997);
- meer uniforme en systematische presentatie van artikelen in de literatuur (zoals via de Cochrane Collaboration) of andere media, zoals het Diagnostisch Kompas (ZFR, 1997a) en het Farmacotherapeutisch Kompas (ZFR, 1997b);
- grotere toegankelijkheid tot deze kennis, met name voor de praktijk, onder andere door het opstellen van richtlijnen, protocollen en standaarden (zie ook *thema-rapport VI, deel B, hoofdstuk 6*) en door gebruikmaking van informatie-technologie (zie ook Gardner, 1997).
- onderzoek naar factoren die, via het proces van zorg, van invloed zijn op de uitkomsten. Daarbij valt te denken aan sociale invloeden, werkstijlen en opleiding van zorgverleners, organisatievormen van de gezondheidszorg, methoden voor de implementatie van richtlijnen, kwaliteitsmanagement, financiële factoren, eigen bijdrage regelingen, capaciteit van voorzieningen, wachttijden en overheidsmaatregelen.

Van bruikbare kennis naar toepassing in de praktijk

Met kennis alleen wordt doeltreffende en doelmatige zorg niet bereikt. Daarvoor is ook een strategie nodig om deze kennis te implementeren. In dit kader is het passend rekening te houden met inzicht in de werkzaamheid van deze strategieën. Systematisch literatuuronderzoek lijkt aan te tonen dat de volgende strategieën een grotere werkzaamheid hebben: een combinatie van interventies in plaats van één type interventie, op de indivi-

duale praktijk gerichte interventies en betrokkenheid van opinie-leiders (Davis et al., 1995; Freemantle et al., 1997; Thomson et al., 1997).

Inzichten veranderen snel waardoor zorgverleners hun handelen continu moeten aanpassen. Dit vraagt om:

- verbetering van de implementatie van richtlijnen, protocollen en standaarden voor diagnostiek, behandeling en controle (GR, 1997);
- ontwikkelen van positieve incentives die een waardevolle bijdrage leveren aan het opzetten en volgen van een kwaliteitsbeleid;
- door middel van scholing en kwaliteitsbeleid bevorderen dat op meer *continue* basis adequaat wordt omgegaan met steeds veranderende inzichten.

Van evaluatie van uitkomsten naar verbetering in het zorgproces

Het kritisch volgen van de uitkomsten van zorg en daarmee de kwaliteit van het medisch handelen vereist monitoring. De huidige zorgregistraties zijn hiervoor echter beperkt bruikbaar. Initiatieven ter verbetering van de kwaliteit van zorg zijn breed aanwezig, ook in internationaal verband. Zo hebben vertegenwoordigers van alle Europese landen ingestemd met de St Vincent Declaratie (Krans et al., 1992) om te streven naar een aanzienlijke vermindering in complicaties bij patiënten met suikerziekte.

Betrouwbare gegevens om op brede schaal de uitgangssituatie in beeld te brengen ontbreken. Probleem is vooral de mate van detailinformatie die per ziekte benodigd is om veranderingen in uitkomstmaten als gevolg van zorginterventies te signaleren. Zo is naast informatie over de uitkomsten ook informatie over kenmerken van de patiënt en de verkregen zorginterventie nodig.

Ook de vertragingstijd tussen toepassing van een interventie en het effect op een uitkomstmaat (bijvoorbeeld van complicaties of sterfte) bemoeilijkt de evaluatie en snelle terugkoppeling. Om de kwaliteit van het handelen en de doelmatigheid ervan efficiënter te kunnen beoordelen is van groot belang te zoeken naar ‘*intermediaire uitkomstmaten*’ of ‘*procesindicatoren*’. Het meten van een bloedwaarde bijvoorbeeld kan voor dat doel gebruikt worden. Een concreet voorbeeld is het HbA1c-gehalte dat een maat is voor de bloedsuikerregulatie bij patiënten met suikerziekte en tevens een prognostische factor is voor het krijgen van complicaties van suikerziekte. Als procesindicatoren kan gedacht worden aan indicatoren voor ieder van de vijf fasen van het proces van zorg zoals besproken in *hoofdstuk 4*.

Het voorgaande sluit ook aan bij de discussies over de doelmatigheidsbevordering in de gezondheidszorg (VWS, 1995; VWS, 1997). Belangrijke aandachtspunten hierbij zijn:

- identificeren van ‘intermediaire uitkomstmaten’ of ‘procesindicatoren’ die een bewezen oorzakelijke relatie hebben met de interventie enerzijds en de uiteindelijke uitkomstmaat anderzijds;
- identificeren van kenmerken van de patiënt die de prognose voorspellen of (contra-) indicaties voor de zorginterventie zijn;
- nagaan in hoeverre bestaande registraties verbeterd kunnen worden om mede aan de hand hiervan de doeltreffendheid en kwaliteit van zorg te monitoren;
- zorgdragen voor efficiënte en tijdige terugkoppeling naar zorgverleners en inbedding in een kwaliteitsverbeteringstraject;

- creëren van een breed draagvlak onder de zorgverleners, waaronder de beroepsgroepen van huisartsen, specialisten en paramedici, die centraal staan bij het opstellen, uitvoeren en evalueren van activiteiten gericht op de verbetering van de kwaliteit van het medisch handelen.

In *tekstblok 8.1* wordt het integrale traject weergegeven van wetenschappelijk onderzoek naar vertaling in bruikbare kennis en van bruikbare kennis naar toepassing in de praktijk en van evaluatie van uitkomsten naar verbeteringen in het zorgproces (zie ook *deel B, hoofdstuk 2*).

Tekstblok 8.1: Het integrale traject van wetenschappelijk onderzoek naar toepassing, evaluatie van uitkomsten en verbetering van zorg voor endeldarmkanker.

Voor endeldarmkanker is de werkzaamheid van een nieuwe chirurgische techniek bestudeerd, waarbij naar schatting in 5-10% van de patiënten lokale recidieven optreden. Uit de kankerregistratie, aangevuld met informatie over uitkomsten en het zorgproces, blijkt dat de doeltreffendheid van de huidige zorg beduidend lager is: de kans op een lokaal recidief bedraagt ruim 20%. Er is dus naar verwachting 10-15 procentpunten extra gezondheidswinst te behalen. Uit deze registratie blijkt overigens dat 40% van de patiënten met in principe een indicatie geen radiotherapie kreeg en 12% van de in principe niet-geïndiceerden wel. Daarnaast is er variatie in de uitvoering van radiotherapie en in de beoordeling van het weefselpreparaat

door de patholoog. Verbetering in het proces van zorg kan worden bereikt door verbetering in de uitvoering van de chirurgie, betere indicatiestelling en uitvoering van radiotherapie en betere beoordeling van het weefselpreparaat. Onlangs is een kwaliteitsverbeteringsproject gestart met een groot draagvlak in de beroepsgroep, waarbij chirurgen worden opgeleid om de nieuwe chirurgische techniek te leren. Bovendien is er protocollaire afstemming over een uniforme werkwijze voor de radiotherapie en de pathologie. De doeltreffendheid wordt gevolgd aan de hand van de weefselbeoordeling en het aantal lokale recidieven, waarna terugkoppeling naar de zorgverleners plaatsvindt om het zorgproces te verbeteren.

LITERATUUR

- Anoniem. Kiezen en delen. Rapport van de commissie Keuzen in de zorg. 's-Gravenhage: Distributiecentrum DOP, 1991.
- Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996; 312: 1215-1218.
- Bonneux L, Looman CWN, Barendregt JJ, van der Maas PJ. Regression analysis of recent changes in cardiovascular morbidity and mortality in the Netherlands. *BMJ* 1997; 314: 789-792.
- Casparie AF. The ambiguous relationship between practice variation and appropriateness of care: an agenda for further research. *Health Policy* 1996; 35: 247-265.
- Davies DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA* 1995; 274: 700-705.
- Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL, on behalf of the A-team, Nuffield Department of Clinical Medicine. Inpatient general medicine is evidence based. *Lancet* 1995; 346: 407-410.
- Gardner M. Information retrieval for patient care. *BMJ* 1997; 314: 950-953.
- Gill P, Dowell AC, Neal RD, Smith N, Heywood P, Wilson AE. Evidence based general practice: a retrospective study of interventions in one training practice. *BMJ* 1996; 312: 819-821.
- Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC (eds.). *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1996.
- Gezondheidsraad. *Werkprogramma 1997-1998*. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatienr A97/03.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, for the Evidence-based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993; 270: 2598-2601.

- Freemantle N, Harvey EL, Wolf F, Grimshaw JM, Grilli R, Bero LA. Printed educational materials to improve the behaviour of health care professionals and patient outcomes. In: Bero L, Grilli R, Grimshaw J, Oxman A (eds.). *Cochrane Collaboration on effective professional practice module of the Cochrane database of systematic reviews*, [updated 03 June 1997]. Available in the Cochrane library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration; Issue 3. Oxford: Update Software; 1997. Updated quarterly.
- Harteloh PPM, Ruwaard D, Kramers PGN. *Evaluatie van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1993*. Rapportnr. 431501012. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1995.
- Haynes RB, McKibbin KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996; 348: 383-386.
- Haring MH, Kruit D. *Registraties met beleid*. Utrecht: SIG, 1994.
- Krans HMJ, Porta M, Keen H (eds.). *Diabetes care and research in Europe: the St. Vincent Declaration Action Programme*. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 1992.
- Krumholz HM, Murillo JE, Chen J, et al. Thrombolytic therapy for eligible elderly patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277: 1683-1688.
- Leidl RM. Some factors to consider when using results of economic evaluation studies at the population level. *Int J Technol Assess Health Care* 1994; 10: 467-478.
- Moons KGM. *Diagnostic research. Theory and application*. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1996.
- Moons KG, Es GA van, Deckers JW, Habbema JD, Grobbee DE. Limitations of sensitivity, specificity, likelihood ratio, and bayes' theorem in assessing diagnostic probabilities: a clinical example. *Epidemiology* 1997; 8: 12-17.
- Muir Gray JA. *Evidence-based health care. How to make health policy and management decisions*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
- Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *Lancet* 1995; 345: 840-842.
- Ooijendijk WTM, Bloemhoff A, Chorus AMJ, Miedema HS. *Investeren in de preventie van nierziekten, een investering in de toekomst*. Leiden: TNO Preventie en Gezondheid, 1994.
- Ruwaard D, Kramers PGN (eindred.). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Den Haag: Sdu Uitgeverij Plantijnstraat, 1993.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM*. New York: Churchill Livingstone, 1997: 2.
- Slawson DC, Shaughnessy AF. Obtaining useful information from expert based sources. *BMJ* 1997; 314: 947-949.
- Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Herztmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of β -blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277: 115-121.
- Stason WB, Weinstein MC. Allocation of resources to manage hypertension. *N Engl J Med* 1977; 296: 732-739.
- Sullivan FM, MacNaughton RJ. Evidence in consultations: interpreted and individualised. *Lancet* 1996; 348: 941-943.
- Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB, Davis DA, Freemantle N, Harvey EL. Local opinion leaders to improve health professional practice and health care outcomes. In: Bero L, Grilli R, Grimshaw J, Oxman A (eds.). *Cochrane Collaboration on effective professional practice module of the Cochrane database of systematic reviews*, [updated 03 June 1997]. Available in the Cochrane library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration; Issue 3. Oxford: Update Software; 1997. Updated quarterly.
- Tiramanna PR. Active detection of obstructive airways disease in the general population. A screening survey (DIMCA project) (proefschrift). Nijmegen: Katholieke Universiteit, 1997.
- Tugwell P, Bennett KJ, Sackett DL, Haynes RB. The measurement iterative loop: a framework for the critical appraisal of need, benefit and costs of health interventions. *J Chron Dis* 1985; 38: 339-351.
- VWS. *Beleidsbrief Medische Technology Assessment (MTA) en doelmatigheid van zorg*. Tweede Kamer, vergaderjaar 1995-1996, 24126, nr 9. Rijswijk: Ministerie van VWS, 1995.
- VWS. *Brief aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. Kenmerk CSZ/EZ-974801. Voortgangsrapportage Medische Technology Assessment (MTA) en doelmatigheid van zorg*. Rijswijk: Ministerie van VWS, 1997.
- White KL. Evidence-based medicine [Letter]. *Lancet* 1995; 346: 837-838.
- Ziekenfondsraad. *Avies inzake kosten-effectiviteits-evaluatie van bestaande verstrekkingen*. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1993.
- ZFR. *Diagnostisch kompas 1997*. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1997a.
- ZFR. *Farmacotherapeutisch kompas 1997*. Amstelveen: Ziekenfondsraad 1997b.

DEEL B

Achtergrondstudies

INTRODUCTIE

In *deel B* komen de tien bestudeerde ziekten aan de orde. Deze vormen de basis voor *deel A*. Het doel van iedere studie is op een systematische wijze na te gaan hoe groot de gezondheidseffecten zijn die onder ideale omstandigheden met bestaande interventies kunnen worden gerealiseerd, in welke mate de effecten in de praktijk worden gehaald en welke oorzaken voor een niet optimaal resultaat in de praktijk zijn aan te wijzen. In de inleiding van *deel A* is een uitwerking gegeven van het motief voor deze studie, de vraagstellingen en de aanpak.

In ieder hoofdstuk in *deel B* komen dezelfde onderwerpen aan de orde en over het algemeen is hiervoor dezelfde indeling aangehouden. In een aantal gevallen is hier van afgeweken omdat dit voor het betreffende ziektebeeld passender was.

De hoofdstukken beginnen met een inleiding waarbij de volgende onderwerpen aan de orde kunnen komen:

- epidemiologie: dit geeft inzicht in de omvang van het probleem;
- pathogenese van de ziekte en prognostische factoren: hierdoor komen aangrijpingspunten voor zorginterventies in beeld;
- beloop en aard van de uitkomsten (gevolgen): hiermee wordt inzicht gegeven in de redenen om in te grijpen in het beloop van de ziekte door middel van zorginterventies.

Na de inleiding komen de beoordeling van het proces van zorg en de uitkomsten aan de orde. Hierbij worden, meestal in chronologische volgorde, de fasen van het zorgproces besproken. Na de fase ‘*contact met de (gezondheids)zorg*’ volgt een paragraaf over de *diagnostiek*. Besproken wordt of zich in deze twee fasen knelpunten voordoen.

Vervolgens komen de zorginterventies aan de orde waarbij eerst ingegaan wordt op de *werkzaamheid* en *doeltreffendheid* en de vergelijking van beide (‘ideaal’ en ‘praktijk’). Nadien volgen, per zorginterventie, de *indicatiestelling*, de *uitvoering* van de zorginterventie en de *therapietrouw*. Ook van deze drie fasen van het zorgproces wordt besproken of er een knelpunt is waardoor niet de optimale gezondheidswinst wordt behaald.

In de paragraaf over *toekomstige ontwikkelingen* wordt ingegaan op de mogelijkheden die zich wellicht in de toekomst aandienen om nog meer gezondheidswinst te behalen. Afgesloten wordt met een *beschouwing* en eventueel een paragraaf over tekorten in de informatievoorziening.

1 TUBERCULOSE

J. Veen

1.1 Inleiding

Tuberculose is een besmettelijke ziekte, veroorzaakt door tuberkelbacteriën *M. tuberculosis* complex. De behandeling en bestrijding van tuberculose zijn niet alleen gericht op het individu maar ook op de bevolking in het algemeen. Hoewel voornamelijk een ziekte van de longen en bovenste luchtwegen, kan tuberculose in het gehele lichaam voorkomen. Caverneuze ('open') longtuberculose is echter de aandoening die door transmissie via de lucht bijdraagt aan de verspreiding van tuberculose. Rundertuberculose, die wordt verkregen door het drinken van ongepasteuriseerde melk, komt nog maar sporadisch voor.

De incidentie van tuberculose in Nederland was in 1996 10.8 per 100.000 inwoners (KNVC, 1997). Zonder interventie infecteert een bronpatiënt gemiddeld 10-12 personen per jaar (Styblo, 1991). Met de huidige interventie is dit in Nederland teruggebracht naar 2-3 infecties per bronpatiënt (Sebek, 1997). De kans op het ontstaan van actieve tuberculose na infectie is 8-10%, terwijl 80% van de ziektegevallen binnen twee jaar na infectie optreden (Styblo, 1991).

Het doel van de behandeling is volledige genezing zonder restafwijkingen. Het doel van de bestrijding is het reduceren van de transmissie. Om maximaal doeltreffend te zijn is het noodzakelijk dat zieken, waaronder bronnen van infectie, maar ook geïnfecteerden zonder actieve ziekte, tijdig contact leggen met de gezondheidszorg, dat tijdig de diagnose en de indicatie voor behandeling worden gesteld en dat gezorgd wordt voor adequate behandeling en een optimale therapietrouw. Interventies richten zich dus op het onderbreken van de transmissieketen, de preventie van infectie en het voorkomen van ziekte.

In dit hoofdstuk wordt besproken hoe werkzaam de zorginterventies zijn die bij de behandeling en bestrijding van tuberculose toegepast worden. Vervolgens wordt besproken hoe het primaire proces van zorg bestaande uit: contact met de gezondheidszorg, diagnostiek, indicatiestelling, uitvoering van de interventie en therapietrouw idealiter zou moeten zijn. Hierbij komt ook aan de orde welke informatie inzicht geeft in eventuele praktische knelpunten in deze fasen van het proces van zorg. Informatie over de praktijk van het primaire zorgproces is afkomstig van het Nederlandse Tuberculose Register (NTR), zonodig aangevuld met wetenschappelijke artikelen of rapporten.

Per risicogroep wordt besproken in welke mate de zorginterventies doeltreffend zijn en hoe in de praktijk de fasen in het proces van zorg voldoen aan de wenselijke situatie. Na een overzicht over toekomstige ontwikkelingen die van invloed kunnen zijn op de doeltreffendheid van de behandeling en bestrijding, wordt afgesloten met een beschouwing. Aan een studie naar de kosten van tuberculose en de kosten-effectiviteit van een aantal zorginterventies wordt momenteel gewerkt (Meerding et al., 1997). Deze onderwerpen worden in dit hoofdstuk niet besproken.

1.2 Werkzaamheid van zorginterventies

1.2.1 Opsporing

In principe zijn twee benaderingswijzen van opsporing mogelijk:

- het initiatief gaat uit van de gezondheidszorg (actieve opsporing);
- de patiënt wendt zich met klachten tot een arts (passieve opsporing).

Door de lage prevalentie van tuberculose in geïndustrialiseerde landen is actieve opsporing slechts doeltreffend, als zij uitsluitend wordt ingezet voor gedefinieerde risicogroepen. In Nederland geldt dat een incidentie van 50 ziektegevallen per 100,000 personen actieve opsporing rechtvaardigt.

Een bijzondere vorm van actieve opsporing is het contactonderzoek, waarin Nederland een vooraanstaande rol in de wereld speelt. Welke personen voor een onderzoek benaderd moeten worden kan op objectieve wijze worden bepaald door de vaststelling dat:

- patiënten met microscopisch positief sputum de meeste infecties veroorzaken (Shaw & Wynn-Williams, 1954);
- de intensiteit van het contact een rol speelt (Van Geuns et al., 1975);
- het groepsonderzoek moet doorgaan tot de waargenomen infectieprevalentie nagenoeg gelijk is aan de verwachte infectieprevalentie (Veen, 1992).

Door de grote mobiliteit van de burgers is een goed samenwerkend netwerk van bestrijdingsorganisaties noodzakelijk. Hierin wordt voorzien door een dekkend netwerk van afdelingen tuberculosebestrijding van GGD's, die ieder relaties onderhouden met de in hun regio klinisch werkzame longartsen, terwijl beleidsmatige en protocollaire aspecten worden afgestemd in de Commissie Praktische Tuberculosebestrijding van de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose (KNCV), een breed platform waarin vele bij de bestrijding betrokken personen zijn vertegenwoordigd.

1.2.2 Medicamenteuze therapie voor de behandeling van tuberculose

Longtuberculose

De behandeling van tuberculose bestaat uit een intensieve fase met een brede combinatie en een continuatie fase met een beperkte combinatie van antimicrobiële middelen. In de intensieve fase wordt beoogd zo snel mogelijk tot een aanzienlijke vermindering van de 'bacterieload' te komen (bactericide werking), in de vervolgfase is de behandeling gericht op het definitief uitschakelen van de langzaam delende bacteriën (steriliserende werking). Combinatietherapie is nodig omdat bij monotherapie zeer snel resistentie ontstaat.

De geadviseerde behandeling is een intensieve fase van twee maanden met isoniazide 5 mg/kg, rifampicine 10 mg/kg en pyrazinamide 30 mg/kg, eventueel aangevuld met ethambutol (15-25 mg/kg) en bij resistentie met amikacine (7,5-15 mg/kg), gevolgd door een continuatie fase met isoniazide en rifampicine in dezelfde doseringen. De doeltreffendheid van deze combinatie therapie is 97,5%, slechts bij 2,5% treden recidieven op. Bij normaal gevoelige bacteriën leidt de behandeling binnen twee tot drie weken tot

verdwijning van de infectiositeit. Tot 1996 werd gedurende negen maanden behandeld, doch recent werd een totale behandelduur van zes maanden geadviseerd, mits met vier middelen wordt begonnen. Indien resistentie wordt vermoed, wordt geadviseerd met vijf middelen te beginnen (CPT, 1996; Veen, 1996). Dit advies is gebaseerd op een systematisch literatuuroverzicht waarin geen verschil in werkzaamheid tussen de behandelduur van 9 en 6 maanden werd gevonden (Van Loenhout-Rooyackers et al., 1996). Opname in een ziekenhuis is alleen nodig als de klinische toestand dat noodzakelijk maakt. Hoewel jaarlijks 20-25 patiënten aan tuberculose overlijden, is bij tijdige diagnose en adequate behandeling de ziekte goed te genezen.

Extrapulmonale tuberculose

Het huidige protocol geeft alleen adviezen voor longtuberculose, niet voor de extrapulmonale tuberculose. Het ziektebeeld van de extrapulmonale tuberculose wordt bepaald door de bacteriële load en door de lokalisatie van de ontsteking. Er zijn suggesties voor zowel een kortere behandeling vanwege een veronderstelde geringere bacteriële load (Dutt et al., 1989) als voor een langere behandeling vanwege een levensbedreigende lokalisatie (meningitis) en een eventueel recidief (ATS, 1994). Voorlopig kan worden gesteld dat de behandeling van extrapulmonale tuberculose qua combinatie niet afwijkt van de behandeling van longtuberculose, en dat de duur bepaald moet worden op geleide van het klinisch beloop. Opname in een ziekenhuis is vaak wel nodig vanwege de klinische toestand. Operatieve interventie is in een aantal gevallen aangewezen.

(Multi)resistente tuberculose

De doeltreffendheid van de behandeling van multiresistente tuberculose is moeilijker te beoordelen. De behandeling dient plaats te vinden met minstens 2-3 middelen waarvoor de bacteriestam nog gevoelig is. Vaak zijn dit minder goed werkzame en meer toxische middelen dan de hiervoor genoemde middelen van de eerste keuze. Of genezing tot stand komt is afhankelijk van het resistentiepatroon, de ernst van de ziekte op het moment dat de resistentie wordt vastgesteld en de immunologische conditie van de patiënt. Van 17 in Nederland behandelde patiënten met multiresistente tuberculose overleden er twee tijdens de behandeling en genazen tien patiënten pas na een langdurige behandeling van jaren. De overigen bleven chronische bacterie uitscheiders (Commissie Multiresistente Tuberculose, 1993). Geadviseerd wordt minstens 18-36 maanden te behandelen. Operatieve ingrepen zoals longresecties zullen bij een groot aantal patiënten onvermijdelijk zijn (Iseman, 1993).

Resistentie wordt in de hand gewerkt door onjuist voorschrijven, onjuist afleveren of door onregelmatige inname. Een onderzoek toonde aan dat medicatie fouten voor 56% aan de professie kon worden toegerekend (Vegter & Voormolen, 1990). Het voorschrijven van preparaten met een gefixeerde combinatie (isoniazide-rifampicine) en het onder toezicht innemen van de medicijnen (Direct geobserveerde Therapie, DOT) dragen bij aan het voorkomen van resistentie en de therapietrouw van de patiënt. Hoewel het onder dagelijks toezicht innemen van medicijnen arbeidsintensief is, blijkt dit (althans in de USA) kosteneffectief te zijn (Morse, 1996).

In Nederland wordt resistentie tegen INH en streptomycine al jaren waargenomen. Bij de Nederlanders is de omvang hiervan beperkt en het gevolg van een behandeling

die lang geleden werd ingesteld (vroeger verworven resistentie). Transmissie van deze resistente stammen wordt betrekkelijk weinig waargenomen. Primaire resistentie bij Nederlanders is (nog) schaars.

Ook immigranten en asielzoekers hebben vaak resistentie tegen de hierboven genoemde middelen, omdat deze tot de standaardbehandeling in ontwikkelingslanden behoorden. Bij deze groep komt transmissie van primaire resistentie vaker voor.

Het in Nederland herziene medicatiebeleid moet er toe leiden dat patiënten die bij aanvang van de behandeling tegen een of meerdere middelen resistent zijn, toch genezen, zonder dat additionele resistentie optreedt (Commissie Multiresistente Tuberculose, 1993). Een mogelijk probleem kan zich voordoen met toenemende immigratie uit Oost-Europa. In de voormalige Sovjetstaten is de infrastructuur van de tuberculosebestrijding verdwenen, zijn de meeste geneesmiddelen zeer onregelmatig verkrijgbaar en wordt in toenemende mate multiresistentie gemeld.

Resistentie in Nederland is thans vooral het gevolg van import van resistente stammen. Dit heeft geen invloed gehad op de hoogte van de isoniazide en streptomycine resistentie, welke constant rond de 6% blijven, maar een geleidelijke stijging van rifampicine resistentie treedt wel op (Lambregts-Van Weezenbeek et al., 1996).

1.2.3 Chemoprophylaxe voor recent geïnfecteerden

Kort na de introductie van isoniazide werd vastgesteld dat kinderen die hiermee werden behandeld geen complicaties van primaire tuberculose ontwikkelden (Lincoln, 1954). In een experimenteel onderzoek in cavia's werd vastgesteld dat isoniazide een werkzaam profylacticum was (Ferebee & Palmer, 1956). In een overzicht van een aantal 'controlled clinical trials' werd aangetoond dat chemoprophylaxe een ziektereductie gaf van 88% in het eerste jaar na infectie tot 68% 10 jaar na de infectie (Ferebee, 1969). In een fraai Nederlands onderzoek bleek na 5 jaar 92% ziektereductie te zijn bereikt (Holscher, 1968). Het is in Nederland gebruikelijk recent geïnfekteerde gedurende 6 maanden met isoniazide 5 mg/kg te behandelen.

1.2.4 BCG vaccinatie

BCG vaccinatie wordt toegepast sinds 1921, maar de werkzaamheid heeft altijd ter discussie gestaan. Een recente meta-analyse suggereert dat na vaccinatie bij kinderen het risico op longtuberculose met circa 50%, het risico op tuberculeuze meningitis met 64% en de kans om te overlijden aan tuberculose met 71% afneemt. Voor volwassenen zijn de uitkomsten veel minder duidelijk. De werkzaamheid bij gezondheidswerkers kon door een gebrek aan kwalitatief goede studies niet bestudeerd worden (Colditz et al., 1994).

BCG vaccinatie voorkomt infectie met *M tuberculosis* niet. In Nederland wordt BCG vaccinatie slechts bij uitzondering toegepast. Na vaccinatie ontstaat een positieve huidreactie, waardoor de huidtest om recente infectie vast te stellen onbruikbaar wordt.

1.2.5 Infectie preventie

Quarantaine

De transmissie keten kan worden onderbroken door de patiënt van zijn omgeving te isoleren. Deze quarantaine kan de vorm hebben van ‘huisarrest’, verblijf in een speciale unit (zoals aanwezig in enkele asielzoekerscentra), of opname in een ziekenhuis. In een enkel geval kan het noodzakelijk zijn om een patiënt gedwongen te isoleren. De Gezondheidsraad stelt dat dit in bepaalde gevallen toelaatbaar is (Gezondheidsraad, 1996). Jaarlijks worden één à twee patiënten gedwongen opgenomen. Mogelijk wordt deze interventie in de toekomst belangrijker indien multi-resistente tuberculose in bepaalde risicogroepen gaat toenemen.

Hygiënische maatregelen

Vermindering van het aantal bacteriën in de omgevingslucht door ventilatie, filtratie of UV-irradiatie kan het risico op transmissie in bepaalde ruimtes reduceren, maar niet elimineren. Deze interventies kunnen toegepast worden in ruimtes waar ook niet-patiënten verblijven (Nardell, 1993). De bijdrage aan het terugdringen van de epidemie zal gering zijn en deze interventie wordt niet verder besproken.

Gezondheidsvoorlichting en opvoeding (GVO)

De doelstelling van gezondheidsvoorlichting en opvoeding is de toename van de kennis van artsen en andere zorgverleners en (potentiële) patiënten ter verhoging van de waakzaamheid en het goed opvolgen van de afgesproken maatregelen. Via Medline werd vanaf 1970, met als steekwoorden (tuberculosis and (patiënt education or health promotion)) uit 118 referenties één Engelstalige trial gevonden over patiëntenvoorlichting bij tuberculose (Morisky et al., 1990). De KNCV heeft recent een GVO-functionaris in dienst genomen voor het ontwikkelen van landelijke voorlichtingsmateriaal, voorlopig vooral gericht op buitenlandse patiënten. GVO zal in dit hoofdstuk niet verder besproken worden.

1.3 Proces van zorg: de theorie

1.3.1 Contact met de gezondheidszorg

De ernst van de ziekte, het al dan niet zonder restafwijkingen genezen en het aantal contactpersonen dat geïnfecteerd is, zijn een maat voor de tijdigheid van het contact met de gezondheidszorg.

Voor passieve opsporing geldt dat het ‘patients-delay’ als procesmaat gebruikt kan worden; deze valt uit de NTR te achterhalen. In het algemeen wordt geadviseerd om bij langer dan drie weken bestaande hoestklachten contact te zoeken met de huisarts. Een langer uitstel betekent onnodig langer klachten, mogelijk meer transmissie en meer kans op restafwijkingen na behandeling. Deze procesmaat laat niet zien hoeveel patiënten spontaan genezen of overlijden aan tuberculose zonder dat er contact is geweest met de gezondheidszorg.

Hoewel het 'patients-delay' slechts één van de determinanten is die bij de transmissie een rol speelt, wordt in de praktijk waargenomen dat een lange 'delay' aanleiding kan geven tot grote aantallen geïnfecteerden ('disco-explosies').

Voor actieve opsporing is het moeilijker een procesmaat te bepalen; de proportie gescreenden van de doelgroep kan hiervoor gebruikt worden. Actieve opsporing vindt per definitie plaats bij risicogroepen, maar, met uitzondering van asielzoekers, is de omvang daarvan meestal niet bekend. Bij asielzoekers, die allen binnen een week na binnenkomst in Nederland gescreend moeten zijn, werd in 1994 op een totaal van bijna 43.000 asielzoekers een screeningspercentage van 95% gehaald (GGD Flevoland/Midden Brabant, 1996). De eerste twee jaar na binnenkomst worden asielzoekers elke 6 maanden gescreend. Een andere procesmaat is mogelijk het aantal asielzoekers dat ziekte ontwikkelt in de fase tussen twee screeningsonderzoeken. Onderzoek hiernaar vindt plaats.

Als maat voor het tijdig contact met de gezondheidszorg, maar tegelijk ook als maat voor de tijdigheid van de diagnose kan de trend in de incidentie gebruikt worden. Dit is echter een ruwe maat. Een betere afspiegeling is de mate waarin transmissie heeft plaats gevonden. Een maat hiervoor is het jaarlijks infectie risico (Annual Risk of Infection, ARI) dat kan worden berekend op basis van een jaarlijkse bepaling van de infectieprevalentie in een representatieve steekproef uit de bevolking. Op indirecte wijze is het jaarlijks infectie risico berekend door gebruik te maken van de sinds 1955 verkregen resultaten van het Mantoux onderzoek bij militaire rekruten. Het infectie risico daalt sinds 1950 met 10-12% per jaar en bedraagt thans minder dan 0,01% (Styblo, 1991).

Een nieuwe maat, die nog verder uitgewerkt moet worden, is de Transmissie Index die wordt berekend uit de mate van clustering van patiënten met genetisch identieke mycobacteriën (Van Soolingen et al., 1996; Borgdorff et al., 1997).

1.3.2 Diagnostiek

De diagnostiek berust op vijf pijlers: de aanwezigheid van klachten, de waarschijnlijkheid van voorafgaand contact met een tuberculose patiënt, de tuberculine huidtest volgens Mantoux om een doorgemaakte infectie vast te stellen, de (thorax)foto om de aanwezigheid van een proces aan te tonen en de bacteriologie om de specifieke oorzaak te bevestigen.

Klachten

Klachten zoals nachtzweeten, vermoeidheid, gewichtsverlies en hoesten zijn aspecifiek. Bovendien hebben niet alle patiënten met tuberculose deze klachten, zeker niet indien sprake is van een recente infectie. Indien iemand recent met een tuberculosepatiënt in aanraking is geweest of uit een land komt met een hoge tuberculose prevalentie, draagt dit eraan bij om de diagnose te overwegen.

Mantouxtest

Een recente infectie wordt vastgesteld door middel van een *Mantouxreactie*. De kans op een positieve Mantoux hangt samen met het cumulatieve jaarlijkse infectierisico in de totale populatie en de intensiteit van het contact met de bronpatiënt. Het cohort personen

geboren na 1 januari 1945 wordt geacht een totaal cumulatieve infectieprevalentie van minder dan 5% te hebben. Deze neemt af voor de jongere leeftijdsgroepen. Twintigjarigen hebben een geschatte infectieprevalentie van 0,2%. Een positieve huidtest wordt daarom als uiting van een recente infectie beschouwd (Styblo, 1991; Veen, 1992).

De sensitiviteit en specificiteit van de tuberculine huidtest (Mantoux-test) wordt in de literatuur wisselend weergegeven, maar meestal als 95% respectievelijk 98%. Bij sommige personen (circa 10% van de huidtesten) kan de expressie van de test, al dan niet tijdelijk, verminderd zijn. Herhaling van de test na 2-8 weken kan de sensitiviteit vergroten. Over het algemeen wordt aangenomen dat 90% van recent geïnfecteerden met deze test wordt gediagnosticeerd. Bij (ernstig) zieke patiënten treedt echter vaker een fout-negatieve reactie op (anergie) waardoor de test niet bruikbaar is om de ziekte uit te sluiten. Bij personen die een BCG-vaccinatie hebben gehad is de test niet bruikbaar om infectie aan te tonen, omdat een BCG vaccinatie meestal een positief test resultaat geeft. In contactonderzoeken ligt bij een infectieprevalentie van 5% de positief voorspellende waarde van de test op 70%.

Röntgenfoto

Door middel van een *röntgenfoto* kan de diagnose vermoed, maar niet met zekerheid gesteld worden. In samenhang met klachten, expositie aan tuberculose en eventueel een positieve huidtest kan de thoraxfoto toch de doorslag geven. Tussen 1950 en 1980 werd de thoraxfoto gebruikt als screeningsinstrument voor bevolkingsonderzoek, doch hiermee werd nimmer meer dan 15% van de besmettelijke patiënten gevonden. Bij een teruglopende incidentie werd dit opsporingsonderzoek steeds minder doeltreffend (Meijer et al., 1971). Uit ouder onderzoek blijkt dat de sensitiviteit 70-80% is en samenhangt met de ervaring van de lezer (Toman, 1979).

Bacteriologie

Bacteriologisch onderzoek van sputum, pus of andere lichaamsmaterialen (vocht, ontlasting, biopsie) kan plaats vinden. De Löwenstein kweek wordt beschouwd als de gouden standaard. Het kweken duurt echter 3-8 weken. In veel kortere tijd (half uur) kan een microscopische preparaat worden vervaardigd. De sensitiviteit hiervan is echter maar 70%, de specificiteit daarentegen 97% (Holst, 1959). Sputum inductie door middel van een vernevelaar leidt tot een hogere opbrengst van zuurvaste staven dan spontaan opgehoest sputum (Kouw & Nagtegaal, 1996). In de kliniek wordt in toenemende mate de bronchoscoop gehanteerd om materiaal voor onderzoek te verkrijgen. Doorgaans wordt in de literatuur een percentage van 70% bacteriologische bevestiging als maximaal resultaat beschouwd.

Nieuwere diagnostiek met de Polymerase Chain Reaction (PCR) gaat eveneens snel, heeft een zeer hoge specificiteit maar mogelijk een iets minder hoge sensitiviteit dan de kweek. Voorlopig zijn hiermee nog alleen het *M tuberculosis* complex van het MAIS complex (atypische mycobacteriën) te onderscheiden.

Aangenomen mag worden dat in het algemeen de accuraatheid van de individuele diagnostiek circa 95% is. Enkele patiënten zullen ten onrechte niet als tuberculose patiënten worden herkend, enkele anderen worden mogelijk als tuberculose patiënt gediagnosticeerd zonder de ziekte te hebben. Recent werd vastgesteld dat bij 5% van de

geïsoleerde tuberculosestammen laboratorium contaminatie de oorzaak van een fout-positieve uitslag was (Van Soelingen, 1997).

Met behulp van de NTR kan een indruk verkregen worden over de tijdigheid van de diagnose door de gemiddelde tijd tussen het tijdstip van contact met de zorg en tijdstip van diagnose te bepalen ('doctors-delay'). In principe moet een arts tuberculose in zijn differentiaal diagnose opnemen bij een hoestende patiënt die na drie weken niet heeft gereageerd op een ingestelde behandeling of bij een verandering van het hoestpatroon.

1.3.3 Indicatiestelling

Behandeling van tuberculose dient plaats te vinden als de arts de diagnose actieve tuberculose heeft gesteld. Met behulp van de NTR kan beoordeeld worden in hoeverre de indicatie voor de behandeling met tenminste drie middelen wordt gesteld. In hoeverre bij niet gemelde patiënten van behandeling wordt afgezien is onbekend. Aangenomen wordt dat door het goed ontwikkelde netwerk van bestrijdingsorganisatie en kliniek weinig patiënten niet gemeld zullen worden.

Chemoprophylaxe wordt gegeven aan personen die recent zijn geïnfecteerd, hetgeen wordt vastgesteld bij een contactonderzoek of een aanstellingskeuring. In principe geldt dat alle Nederlanders met een positieve Mantoux-test, geboren na 1 januari 1945, voor profylaxe in aanmerking komen. Of dit werkelijk in alle gevallen gebeurt kan niet worden nagegaan.

BCG-vaccinatie wordt in Nederland slechts beperkt toegepast. Kinderen van immigranten die frequent terugkeren naar het land van herkomst of emigranten die langere tijd zullen verblijven in een land met een hoge prevalentie worden gevaccineerd. Op populatie niveau, als interventie om de epidemie terug te dringen, levert BCG vaccinatie slechts een 1-4% reductie in infectierisico (Styblo & Meijer, 1976). In Nederland met zijn zeer lage infectierisico is deze interventie daarom niet van betekenis.

1.3.4 Uitvoering

In de *paragraaf 1.2.2* over werkzaamheid is al aangegeven welke combinatie van geneesmiddelen gebruikt moet worden, hoe lang en in welke dosering. Over de kwaliteit van de uitvoering hiervan in de praktijk is een indruk te verkrijgen uit de NTR (zie *tabel 1.1*). Onjuiste aflevering door de apotheker kan tot gevolg hebben dat de genezing van de patiënt vertraagd wordt, of dat door verkeerde combinaties of doseringen resistentievorming wordt bevorderd. Eenzelfde gevaar dreigt indien de arts verkeerd voorschrijft of adviseert de verschillende medicamenten in verdeelde doses over de dag in te nemen.

1.3.5 Therapietrouw

Indien de patiënt de medicatie onvoldoende of onregelmatig inneemt zal de genezing vertraagd worden, de besmettelijkheid langer blijven bestaan en het risico van resistentie

Tabel 1.1: Aantal personen met tuberculose, doeltreffendheid en knelpunten in het proces van zorg voor verschillende (risico)groepen (Bron: Nederlands Tuberculose Register, 1994, peildatum 3 november 1997).

Groep	Uitkomst		Proces van zorg					
	Aantal met actieve tuberculose ^a	Doeltreffendheid	Contact met de gezondheidszorg	Diagnostiek	Indicatie- stelling en uitvoering	Therapie- trouw		
		% gezezen	mediane 'patients-delay' in weken (spreiding)	% gescreend	mediane 'doctors- delay' in weken (spreiding)	% bacterio- logisch bevestigd	% behandeld met tenminste drie essentiële middelen	% onttrok- ken aan behande- ling
Longtuberculose	1216	79	3 ^b (0-403)	n.v.t.	3 (0-160)	69	89	6
Tuberculose elders in lichaam	514	85	2 (0-220)	n.v.t.	5 (0-143)	66	91	4
Contacten	176	93	3 (0-76)	100 ^c	3 (0-57)	41	82	3
Asielzoekers	310	83	3 (0-124)	95 ^d	3 (0-92)	63	74 ^e	10
Immigranten	345	83	3 (0-220)	100	3 (0-48)	70	54 ^e	7
Illegalen	45	64	4 (0-56)	n.v.t.	1 (0-26)	87	89 ^e	18
Gedetineerden	26	39 ^f	1 (0-12)	100 ^g	0 (0-17)	69	96	31
Alcoholver- slaafden	18	83	3 (0-18)	n.v.t.	0 (0-6)	89	83	11
Drugsver- slaafden	50	62	5 (0-46)	n.v.t.	1 (0-12)	82	90	16
Dak-, thuislozen	25	64	2 (0-25)	n.v.t.	4 (0-57)	72	76	12
Zeevarenden	10	30 ^h	7 (0-84)	100%	1 (0-4)	100	60	-
Oud-patiënten	116	76	2 (0-131)	n.v.t.	6 (0-160)	67	84	2
Beroepsrisico	41	95	1 (0-8)	n.v.t.	2 (0-20)	61	95	-
Reizigers	25	92	4 (0-49)	n.v.t.	1 (0-20)	76	100	-

a) sommige personen komen in meerder groepen voor.

b) daarnaast blijken 9 van de 20 overledenen aan tuberculose overleden te zijn voordat de diagnose werd gesteld.

c) 100% van de 'eerste-ringscontacten' van een bronpatiënt.

d) 95% in de eerste ronde, in de daarop volgende 2 jaar met screening iedere 6 maanden is het percentage gescreenden lager (60%).

e) hier staat het percentage dat behandeld is met tenminste vier middelen omdat bij buitenlanders gebruik van tenminste vier essentiële middelen werd geadviseerd.

f) inmiddels is door de inzet van een zorgmanager en een betere organisatie het percentage hoger.

g) schatting op basis van het aantal gescreenden en aantal nieuwe gedetineerden, een registratie ontbreekt.

h) waarschijnlijk is dit een vertekening, doordat zeelieden niet regelmatig voor controle kunnen komen.

ontwikkeling toenemen. De patiënt moet de behandeling afmaken volgens de daarvoor gegeven adviezen. In de NTR wordt bijgehouden of de patiënt de behandeling voortijdig afbreekt (zie tabel 1.1).

1.4 Beoordeling van uitkomsten en zorgproces per (risico)groep: de praktijk

In deze paragraaf zal de groep met actieve tuberculose en gevonden op basis van klachten als voorbeeld van passieve opsporing besproken worden. Daarnaast wordt de groep 'contacten' besproken als voorbeeld van actieve opsporing. Voor deze groepen worden de doeltreffendheid en het proces van zorg systematisch besproken. Van de overige groepen zullen alleen bijzondere aspecten en opmerkelijke bevindingen en verschillen besproken worden. In *tabel 1.1* staat alles voor de verschillende (risico)groepen samengevat. In deze tabel is een kolom 'percentage genezen' opgenomen en een kolom 'percentage dat zich heeft onttrokken aan de behandeling'. Deze percentages tellen niet op tot 100% omdat een deel van de patiënten tijdens behandeling overleden kan zijn en bij een ander deel de uitkomst is gecodeerd als 'behandeling elders voortgezet'.

1.4.1 Actieve longtuberculose, gevonden op basis van klachten

Uitkomsten

In 1994 werden in totaal 1216 patiënten met actieve longtuberculose behandeld (zie *tabel 1.1*). In totaal maakte 79% de behandeling af, werd door 6% de behandeling voortijdig afgebroken en overleden 13% van de patiënten, overigens voor het merendeel aan andere oorzaken dan tuberculose. Van de overige 2% zijn geen verdere gegevens beschikbaar omdat de behandeling elders is voortgezet. Als enkel de Nederlanders worden beschouwd die niet tot een risicogroep behoren, dan werd bij 273 patiënten in 82% de behandeling afgemaakt, onttrok 6% zich en overleed 12%.

Proces

Op grond van klachten zochten patiënten met actieve longtuberculose *contact met de gezondheidszorg* (passieve opsporing). De helft van deze patiënten wendde zich binnen 3 weken tot een arts, 10% wachtte langer dan 20 weken.

Van de *diagnostiek* is bekend dat het mediane 'doctors-delay' 2 weken was, maar dat 10% van de diagnoses later dan 17 weken na het eerste contact gesteld werd.

Van de 20 sterfgevallen aan tuberculose overleden in 1994 9 personen voordat de diagnose was gesteld. Uit de NTR is niet op te maken in welke toestand de patiënt was op het moment van diagnose en in welke mate restafwijkingen overbleven. De relatie tussen 'patients-delay' en 'doctors-delay' en het overlijden van de patiënt moet nog nader uitgezocht worden. Ook is niet bekend in welke mate het delay bijdroeg aan toename van transmissie.

Van de patiënten met longtuberculose werd de diagnose in 1994 bij 69% bacteriologisch bevestigd. Een deel van de diagnoses kon niet bacteriologisch bevestigd worden,

omdat het een gesloten proces in de longen betrof, waarbij geen bacteriën in de grote luchtwegen terechtkomen. Een geringe winst in diagnostiek kan worden behaald door een meer actieve (tracheaspoeling, vernevelaar) c.q. invasieve (broncho-alveolaire lavage) diagnostiek. De kans dat in Nederland de diagnose echt gemist wordt is niet groot.

Er zijn geen gegevens waaruit blijkt hoe vaak achterwege wordt gelaten om de *indicatie* voor behandeling te stellen, maar de indruk bestaat dat in Nederland vrijwel alle van longtuberculose verdachte patiënten behandeld worden.

Over de *uitvoering* bleek in 1994 de gemiddelde behandelduur 9,2 maanden te bedragen (dat is overeenkomstig het toen geldende advies voor een behandelduur van 9 maanden) en bij 89% van de patiënten bestond de intensieve fase uit minstens drie middelen.

Met betrekking tot de *therapietrouw* kan gezegd worden dat in 1994 slechts 6% van de patiënten met longtuberculose zich aan de behandeling onttrok.

1.4.2 Actieve tuberculose, elders in het lichaam, gevonden op basis van klachten

Het gemiddelde ‘patients-delay’ was bij extrapulmonale tuberculose even lang als bij longtuberculose, maar de mediane waarde van het ‘doctors-delay’ was twee weken langer. De kans op blijvende restafwijkingen na de behandeling is groter. Om deze reden is een korter delay (van patiënt en dokter) van nog groter belang dan bij longtuberculose. In de NTR wordt niet vastgelegd of patiënten na genezing restverschijnselen overhouden. Ook is niet bekend in welke mate een verkorting van het delay tot minder restafwijkingen zal bijdragen. Het percentage patiënten dat de behandeling succesvol afmaakt (85%) is iets groter dan bij de longtuberculose.

Een ernstige aandoening is meningitis tuberculosa. Dit wordt meestal laat ontdekt, in 50% van de gevallen overlijdt de patiënt, terwijl 10% ernstige neurologische stoornissen overhoudt (Kennedy & Fallon, 1979). In 1995 werden in Nederland 23 patiënten met deze aandoening gevonden, waarvan 9 (39%) overleden. Grotere alertheid van de behandelend arts om ook tuberculose in de differentiaal diagnose op te nemen, en verbeterde diagnostiek, zou hier gezondheidswinst kunnen opleveren.

1.4.3 Contacten

Uitkomsten

Onderscheid moet worden gemaakt voor contacten:

- die reeds actieve tuberculose hebben ontwikkeld (zie *tabel 1.1*);
- bij wie een recente infectie werd vastgesteld.

Van de contacten met actieve tuberculose maakte in 1994 93% de behandeling af (zie *tabel 1.1*). Van degenen bij wie een recente infectie werd vastgesteld beëindigde 83% succesvol de chemoprophylaxe (KNCV, 1996). In beide groepen stopt een klein deel (circa 6%) vanwege bijwerkingen (KNCV, 1996).

Proces

Het *contact met de gezondheidszorg* wordt voor ‘contacten’ tot stand gebracht door actieve opsporing door middel van geprotocolleerd ringonderzoek zoals beschreven in *paragraaf 1.2.1*. Indien een recente infectie wordt vastgesteld, bijvoorbeeld na een aanstellingsonderzoek, wordt actief opsporingsonderzoek naar een mogelijke bron verricht.

Het opsporingsonderzoek vindt in twee fasen plaats. Een eerste fase direct aansluitend aan het vinden van een bronpatiënt, gevolgd door een tweede fase 8 weken na het laatste contact met de bronpatiënt, zijnde de tijd die nodig is om een positieve Mantoux-reactie te laten ontstaan.

De uitgebreidheid van het onderzoek blijkt niet alleen afhankelijk van de waargenomen infectieprevalentie bij de onderzochte contactgroepen, maar ook van de beschikbare mankracht bij GGD's. De eerste ring's contacten van besmettelijke patiënten worden echter altijd opgeroepen. De opkomst van eerste ring's contacten is in de praktijk zeer hoog, en benadert de 100%, meer toevallige contacten komen minder vaker. Hierover zijn echter geen landelijke gegevens bekend. Het aantal geregistreerde positieve Mantoux reacties was in 1994 1594.

Hoeveel geïnfecteerde personen bij een contactonderzoek worden gemist valt niet te zeggen. In de praktijk blijkt regelmatig dat iemand tuberculose ontwikkelt, terwijl de betreffende persoon ten onrechte niet heeft meegedaan aan het contactonderzoek. Met behulp van DNA fingerprinting, waarbij clusters van genetisch identieke tuberkelbacillen op niet herkende transmissie kunnen wijzen, wordt geprobeerd hierover inzicht te verwerven.

De *diagnose* recente infectie wordt gesteld op basis van een positieve huidtest bij degenen die geboren zijn na 1 januari 1945, mits zij niet met BCG gevaccineerd zijn of reeds eerder met een positieve huidtest bekend waren. Bij een positieve reactie wordt door middel van een röntgenfoto en eventueel aanvullend bacteriologisch onderzoek een mogelijk actieve tuberculose aangetoond.

De *indicatie* voor chemoprophylaxe wordt gesteld bij een positieve Mantouxreactie als een aanvullende thoraxfoto geen actieve ziekte laat zien. Indien de foto schoon is volgt geen behandeling, indien actieve ziekte wordt aangetoond wordt behandeld zoals besproken in *paragraaf 1.2.2*. Over de *indicatie/uitvoering* is bekend dat 91% van de contacten met actieve tuberculose tenminste drie middelen kreeg (zie *tabel 1.1*).

Met betrekking tot de *therapietrouw* is bekend dat 16% van de recent geïnfecteerden in 1994 de behandeling afbrak (KNCV, 1996). Er onttrokken zich 240 personen aan profylaxe. Theoretisch kunnen hiervan 24 personen actieve tuberculose ontwikkelen, waarvan circa de helft een nieuwe bron wordt. *Tabel 1.1* laat zien dat van de contacten met actieve tuberculose drie procent de behandeling afbrak.

1.4.4 Asielzoekers

Bij asielzoekers wordt het *contact met de gezondheidszorg* actief tot stand gebracht omdat ieder die langer dan drie maanden in ons land wil blijven op tuberculose gescreend moet worden. Screening vindt plaats door middel van een röntgenfoto omdat

asielzoekers vaak een BCG vaccinatie hebben gehad en de Mantouxtest hierdoor niet bruikbaar is. De enorme toeloop van asielzoekers noodzaakte tot logistieke maatregelen voor het tuberculose onderzoek. De verantwoordelijkheid hiervoor ligt bij de afdelingen tuberculosebestrijding van de GGD's.

Alle asielzoekers worden eerst ondergebracht in Aanmeldcentra (AC's), waar binnen 24 uur beslist wordt of verblijf in Nederland wordt toegestaan. Screening op tuberculose vindt daar niet plaats omdat de logistieke infrastructuur die nodig is om binnen 24 uur besmettelijke tuberculose aan te tonen niet opweegt tegen de theoretische kans dat jaarlijks 2-10 niet-bekende bronnen in Nederland zouden binnenkomen.

Asielzoekers die in Nederland mogen blijven in afwachting van de behandeling van hun asiel aanvraag, worden opgenomen in een van de 15 opvangcentra (OC's). Binnen een week na aankomst vindt tuberculose onderzoek plaats, doorgaans door de inzet van Mobiele Röntgen Units (MRU). Het opkomstpercentage is 95%. In de afgelopen jaren zijn op deze wijze meer dan 100.000 personen gescreend.

Na verblijf in een OC wordt de asielzoeker uitgeplaatst naar een asielzoekerscentrum (AZC), waar hij/zij langere tijd kan verblijven. Elke zes maanden gedurende de eerste twee jaar, wordt een oproep verzonden voor een periodieke screening. Het percentage dat gescreend wordt is lager voor het vervolgonderzoek (60%) dan voor het eerste onderzoek.

Indien actieve tuberculose werd aangetoond, en er geen voorgeschiedenis was van eerdere behandeling was de *indicatie* gesteld voor behandeling met tenminste vier middelen. Indien wel eerder behandeld was, diende met vijf middelen behandeld te worden (zie *paragraaf 1.2.2*). In 1994 werd bij 74% van de asielzoekers tenminste vier middelen gegeven. Het percentage dat de behandeling afmaakt is 83%.

Over de therapietrouw is bekend dat een betrekkelijk hoog percentage (in 1994 10%) de behandeling voortijdig afbrak. Dit leidde tot de (tijdelijke) aanstelling van een 'zorgmanager asielzoekers' bij de KNCV.

1.4.5 Immigranten

Als immigranten worden beschouwd diegenen die niet als asielzoeker naar Nederland komen, maar langer dan drie maanden willen blijven en dus een verblijfsvergunning nodig hebben, bijvoorbeeld studenten en tijdelijke werknemers.

Immigranten worden door de Vreemdelingenpolitie naar de GGD verwezen omdat een verblijfsvergunning niet wordt afgegeven zonder een tuberculose verklaring. Om deze reden komen allen met de gezondheidszorg in contact. Diagnostiek en behandelindicatie zijn als bij de asielzoekers. Het behandelresultaat is goed (in 1994 maakte 83% de behandeling af).

1.4.6 Illegalen

Als illegaal worden beschouwd diegenen die zonder een geldige verblijfsvergunning in Nederland verblijven. De omvang van de groep is niet bekend. Jaarlijks wordt bij circa

50 illegalen tuberculose vastgesteld. Indien een enigszins arbitraire incidentie van 100 per 100.000 wordt verondersteld zoals voorkomend in landen waar illegalen vandaan kunnen komen, zou dit betekenen dat minstens 50.000 illegale inwoners in ons land verblijven.

Het mediane 'patients-delay' is langer, maar het 'doctors-delay' is korter dan gemiddeld. Het percentage dat de behandeling afmaakt is laag (64%). Achttien procent heeft zich aan de behandeling onttrokken.

Illegalen zijn meestal niet verzekerd, en na invoering van de koppelingswet wordt het vrijwel onmogelijk om een ziektekostenverzekering af te sluiten. Dit kan een barrière worden voor de diagnostiek en behandeling.

1.4.7 Gedetineerden

Elke gedetineerde, waarvan een deel overigens ook behoort tot andere risicogroepen (illegalen en verslaafden), moet bij opname in een gevangenis op tuberculose moet worden onderzocht. Sinds twee jaar wordt het *contact met de gezondheidszorg* actief tot stand gebracht door screening met de mobiele röntgenunits van de GGD's. Door de strikte huisregels wordt screening bij vrijwel iedere gedetineerde verricht. Er bestaat overigens geen registratie van het aantal gedetineerden dat wel of niet gescreend wordt, maar het aantal gescreenden wordt gerelateerd aan het aantal geregistreerde nieuwe detenties (geen overplaatsingen). In 1994 werden 25 patiënten gevonden bij circa 25.000 nieuwe detenties (incidentie 100 per 100.000).

Slechts 39% van de gedetineerden bleek de behandeling af te maken en 31% heeft zich onttrokken. De oorzaak was gelegen in het ontbreken van communicatie tussen gevangenis autoriteiten en de (mee)behandelende GGD. Gevangenen werden uit detentie ontslagen zonder afspraken te maken voor follow-up van hun tuberculose behandeling. In 1995 steeg het percentage afgemaakte behandelingen naar 67%, mede onder invloed van de structurele afspraken die door de zorgmanager tot stand zijn gebracht.

1.4.8 Verslaafden

Slechts 62% van de drugverslaafden bleek in 1994 de behandeling af te maken. Verbetering van de behandelresultaten worden verwacht nu Direct geobserveerde Therapie (DOT) door meerdere GGD's wordt toegepast. In 1995 maakten 33 van de 39 drugsverslaafden (85%) de behandeling af, een stijging ten opzichte van 1994. In 1994 maakte 83% van de 18 alcoholverslaafden hun behandeling af.

Verslaafden kunnen in twee groepen worden onderscheiden: Degenen die in *contact met de gezondheidszorg* komen vanwege klachten en degenen die (periodiek) gescreend worden (bijvoorbeeld als zij de methadonpost bezoeken). Bij de *diagnostiek* moet bij intra-veneuze-druggebruikers rekening gehouden worden met een grotere kans op een fout-negatieve Mantoux-test door een vergrote kans op gelijktijdige HIV infectie. Bij de behandeling moet rekening gehouden worden met resistentie. De *uitvoering* van de behandeling dient vaak individueel aangepast te worden vanwege mogelijke leverfunctiestoornissen, terwijl de begeleiding meestal intensief is om de *therapietrouw* te optimaliseren.

Chemoprophylaxe wordt alleen ingesteld als een recente infectie wordt vastgesteld én er uitzicht is op voldoende therapietrouw, dan wel als toezicht op de inname mogelijk is.

1.4.9 Dak- en thuislozen

Dak- en thuislozen zijn een gemengde groep van verslaafden, illegalen en maatschappelijk gemarginaliseerde personen. In 1994 voltooide 64 % de behandeling. Chemoprophylaxe wordt meestal niet toegepast. Behandeling is lastig doordat vaak intensieve begeleiding nodig is. Het ontbreken van een vaste verblijfplaats bemoeilijkt DOT.

1.4.10 Zeevarenden

Schepen op de grote vaart varen met gemengde bemanningen, vaak afkomstig uit landen met een hoge tuberculose incidentie. De huisvesting aan boord draagt bij aan makkelijke transmissie van tuberculose. Het Zeevaartreglement bepaalt daarom dat jaarlijks een tuberculose onderzoek moet plaats hebben. Omdat dit onderzoek meestal op de dag van aanmonstering plaatsvindt, wordt een thoraxfoto gemaakt. In de afgelopen drie jaar werden circa 13 patiënten per jaar gevonden. Hoewel screening de doelgroep, althans in Nederland, volledig bereikt, blijkt het aantal succesvol afgesloten behandelingen dat geregistreerd wordt (30%) beperkt te zijn. Waarschijnlijk is dit een vertekening, doordat zeelieden niet regelmatig voor controle kunnen komen.

1.4.11 Oud-patiënten

Tuberculosepatiënten die in het verleden, toen er nog geen tuberculostatica waren, tuberculose doormaakten, lopen een aanzienlijk risico opnieuw tuberculose te ontwikkelen. De kans op reactivering is 1 per 1000 oud-patiënten. Zes maanden behandeling met isoniazide verkleint deze kans aanmerkelijk. Aan het eind van de zeventiger jaren zijn alle Nederlandse patiënten die regelmatig voor controle kwamen zes maanden met INH behandeld en vervolgens uit controle ontslagen. Tuberculose werd in 1994 116 keer bij oud-patiënten vastgesteld. Door de doeltreffendheid van de huidige middelen is de kans op latere reactivering veel kleiner geworden. Door natuurlijk beloop zal deze risicogroep over enkele jaren niet meer bestaan of in ieder geval veel kleiner geworden zijn. Wel zal de plaats van de verdwijnende Nederlandse patiënten ingenomen worden door een aantal oud-patiënten van buitenlandse afkomst.

1.4.12 Beroepsrisico

In algemene zin kan gesteld worden dat, indien zorg wordt verleend aan risicogroepen voor tuberculose, het infectierisico van de hulpverlener als verhoogd wordt beschouwd, en beschermende maatregelen nodig zijn. In principe bestaan die maatregelen uit voorzie-

ningen om de transmissie te verhinderen of te verminderen, aangevuld met al dan niet periodiek contactonderzoek na eventuele expositie. Het onderzoek geschiedt veelal door middel van een Mantouxtest. Om deze op juiste wijze te kunnen interpreteren is het nodig bij aanvang van de beroepsexpositie een uitgangswaarde vast te stellen. Het betreft hier werkers in de gezondheidszorg, maar ook drugshulpverleners of vreemdelingenwerkers. In 1994 werd bij 41 personen tuberculose vastgesteld waarvan 95% de behandeling afmaakte.

1.4.13 HIV en AIDS

Een groep waarvoor speciale aandacht nodig is, is de groep HIV geïnfecteerden met tuberculose. In principe is tuberculose bij AIDS patiënten goed te genezen. Door de verminderde immunologische afweer verloopt het ziekteproces echter heftiger en kan bij onregelmatige inname van de medicijnen sneller resistentie ontstaan. Binnen de groep HIV geïnfecteerden zal, indien transmissie optreedt, veel vaker tuberculose ontstaan (het risico kan met factor 100 toenemen (Commissie Multiresistente tuberculose, 1993).

De HIV serostatus kan in het NTR worden vastgelegd. Ongeveer 8% van de in de NTR geregistreerde tuberculosepatiënten bleek in 1994 seropositief te zijn (niet in *tabel 1.1*). In Amsterdam wordt een geleidelijke stijging waargenomen (persoonlijke mededeling H. van Deutekom, GGD Amsterdam, 1997). De registratie betreft een ondergrens omdat niet alle tuberculosepatiënten systematisch op HIV worden getest, en de resultaten bovendien niet altijd worden gerapporteerd. HIV geïnfecteerde tuberculose patiënten maken dus een relatief groot deel uit van het patiëntenbestand.

Een bijkomend probleem, dat pas recent werd beschreven, is dat protease remmers (een geneesmiddel bij HIV/AIDS) sneller worden afgebroken vanwege door rifampicine veroorzaakte leverenzym inductie. Op hun beurt vertragen protease remmers de afbraak van rifampicine waardoor daarvan te hoge bloedspiegels ontstaan. Dit betekent dat óf tijdelijk moet worden afgezien van een behandeling voor tuberculose (meestal laat de klinische situatie dat niet toe en bovendien is er gevaar voor de volksgezondheid) óf tijdelijk geen protease-remmers kunnen worden gebruikt (ongewenst voor toekomst HIV geïnfecteerde). Nieuw beleid moet nog worden ontwikkeld. Het CDC heeft inmiddels beleidsopties beschreven, waarbij rifabutin in plaats van rifampicine wordt geadviseerd (CDC, 1996). Het beschikbaar komen van een meer effectieve combinatie therapie voor HIV infectie zou kunnen betekenen dat personen met een positieve Mantoux (afkomstig uit een mogelijke risicogroep voor HIV infectie) standaard een HIV test krijgen aangeboden. Ook hiervoor zal beleid moeten worden ontwikkeld.

1.5 Toekomstige ontwikkelingen

1.5.1 Opsporing

Tuberculose trekt zich steeds meer terug in risicogroepen. Dit zijn personen afkomstig uit gebieden met een hoge incidentie, of personen die een verhoogde kans op ziekte en

transmissie hebben door hun gemarginaliseerde leefwijze. De infectiedruk zal toenemen waar deze groepen elkaar ontmoeten. Dit betekent dat de opsporing zal verschuiven van passief naar actief. Een groepsgerichte surveillance zal nodig zijn om dit beleid te sturen.

1.5.2 Diagnostische mogelijkheden

De komende jaren valt te verwachten dat de bacteriologische bevestiging sneller kan worden verkregen door de ontwikkelingen in de moleculaire biologie. Door toepassing van PCR technieken zou binnen 24 uur een definitieve diagnose gesteld kunnen worden. Het is de vraag of daarmee ook de transmissie wordt verminderd, gezien de bevinding dat na het stellen van de diagnose, huisgenoten die nog niet geïnfecteerd waren, vrijwel nooit alsnog geïnfecteerd worden.

Het in kaart brengen van de transmissie door genetische identificatie, zoals thans gedaan wordt met RFLP typering (DNA-fingerprint), kan er wel toe leiden dat transmissie in een eerder stadium wordt onderbroken door snellere opsporing van nog niet herkende infectiebronnen. Thans moet voor het verkrijgen van een DNA-patroon nog gewacht worden op het beschikbaar komen van een kweek (3-8 weken), maar een combinatie van DNA-amplificatie en DNA-fingerprinting (spoligo-typing) maakt het mogelijk dat resultaten binnen een week bekend zijn. Met DNA-fingerprinting is het in de toekomst wellicht ook mogelijk inzicht te verkrijgen in het aantal patiënten dat gemist wordt bij een contactonderzoek.

De tuberculine huidtest voor het opsporen van infecties duurt relatief lang en wordt bij een afnemende infectie prevalentie in toenemende mate verstoord door kruisantigeniteit met atypische mycobacteriën. Mogelijk dat een meer specifieke huidtest voor het vaststellen van de tuberculose infectie kan worden ontwikkeld.

Daarnaast kunnen nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de serologische testen mogelijk bijdragen aan een snelle diagnostiek van infectie en mogelijk ook actieve ziekte. Hoewel hiernaar al tientallen jaren onderzoek wordt gedaan, blijft de specificiteit onvoldoende. Het valt te verwachten dat ook hier door nieuwe inzichten in de moleculaire biologie voortgang wordt geboekt.

De röntgenologie zal veranderen door het gebruik van digitale camera's en digitale opslagtechnieken, de diagnostiek als zodanig zal echter niet veranderen.

1.5.3 Therapeutische mogelijkheden

De therapie zal niet wezenlijk veranderen. Nieuwe antibiotica voor tuberculose worden niet ontwikkeld. Wel worden ontwikkelde geneesmiddelen getest op hun antibiotische werking, onder andere tegen de tuberkelbacterie.

(Multi)resistentie blijft een dreiging. Hoewel het ontstaan en verspreiden van (multi)resistentie in Nederland, ondanks de instroom van minstens 100.000 asielzoekers niet is toegenomen, moet hierbij worden bedacht dat deze asielzoekers meestal afkomstig waren uit gebieden waar nog betrekkelijk weinig met rifampicine was gewerkt. De situatie in een aantal landen in de wereld, waaronder vooral in de voormalige Sovjetsta-

ten, is echter in snel tempo aan het verslechteren. De toegenomen mobiliteit in de wereld kan er ook in Nederland toe bijdragen dat multiresistentie een probleem wordt. Door het uitblijven van medicamenteuze alternatieven, zal het aantal sanatoriumopnamen en chirurgische interventies gaan toenemen.

1.5.4 Preventie

Nieuw beleid met betrekking tot chemoprophylaxe van (multi)resistente infecties moet worden ontwikkeld. Met behulp van de moleculaire biologie zal men mogelijk in staat zijn een effectief vaccin te ontwikkelen.

1.5.5 Verbetering van therapietrouw

Gezocht wordt naar toedieningsvormen waardoor de therapietrouw van de patiënt kan worden verbeterd. De toelating in Nederland van een combinatiepreparaat met INH en rifampicine (Rifinah) levert hiertoe al een belangrijke bijdrage. Een combinatie van drie middelen bestaat ook, maar is in Nederland (nog) niet geregistreerd, hetgeen, voorzover bekend ook niet door de fabrikant wordt nagestreefd. Op instigatie van de WHO wordt thans gezocht naar een afleveringsvorm met vier middelen in één tablet/capsule.

Een andere mogelijkheid zijn slow release tabletten, of middelen met een lange halfwaardetijd. Een voorbeeld van de laatste is het van rifampicine afgeleide rifapentine, waarvan een wekelijkse dosering zou volstaan. Er lopen thans verschillende trials om dat uit te zoeken.

De compliance zal naar verwachting toenemen door de geadviseerde kortere duur van de behandeling. 'Directly observed therapy' (DOT) is een arbeidsintensieve strategie om de therapietrouw van de patiënt te bevorderen.

1.5.6 Voorzieningen

De afname van het aantal patiënten in de algemene bevolking en de concentratie in specifieke groepen zal leiden tot een verandering in het netwerk van bestrijdingsorganisaties. De bestrijding dreigt gefragmenteerd te raken. Mogelijk dat enkele grotere regionale diensten nodig zijn om de uitvoering van de bestrijding gaande te houden. Te verwachten valt dat de rol van de KNCV als centrale organisatie die de regie voert en die voor de noodzakelijke ondersteuning en deskundigheid(sbevordering) kan zorg dragen zal toenemen.

Momenteel worden Mobiele Röntgen Units (MRU's) ingezet voor een efficiënte screening van asielzoekers en gedetineerden. Waarschijnlijk zal het aantal MRU's in de toekomst kunnen afnemen, maar het handhaven van enkele MRU's is gewenst om flexibel op screeningsbehoeften te kunnen inspelen.

De bijzondere aspecten van de behandeling van tuberculose in sommige risicogroepen maken het noodzakelijk naast de klinische voorzieningen in de algemene ziekenhui-

zen ook sanatoriumbedden in stand te houden. Onderzocht moet worden hoeveel klinische bedden in relatie tot het aantal gevonden patiënten nodig zijn. Het huidige aantal bedraagt Beatrixoord 23, Dekkerswald 3, Hornerheide 2. Vanwege de benodigde expertise lijkt concentratie in hooguit twee centra aangewezen. Een tweetal bedden moeten ter beschikking staan van gedwongen opgenomen patiënten.

In veel gevallen is een hostel voorziening geschikt voor de tijdelijke huisvesting van een dakloze patiënt, voor wie geen opname indicatie bestaat, maar die toch te ziek is om te blijven zwerven. Dure klinische bedden kunnen worden vervangen door goedkope hotelkamers. In verschillende steden zijn initiatieven ontplooid om een hostelvoorziening van de grond te krijgen. Een probleem is het gebrek aan financiële middelen.

1.5.7 Surveillance en informatievoorziening

Om inzicht te hebben in de doeltreffendheid van het bestrijdingsprogramma zal continue monitoring nodig zijn. Mortaliteitsregistratie van tuberculose vindt sinds 1910 door het CBS plaats. Morbiditeitsregistratie wordt in Nederland sinds 1955 door de Geneeskundige Inspectie bijgehouden. Sinds 1993 is die registratie aangevuld met gegevens van de patiënt, de diagnose, het opsporingsproces en de therapie uitkomst. Dit Nederlands Tuberculose Register wordt bijgehouden door de KNCV. Data verzameling, verwerking, analyse en interpretatie gaan echter nog betrekkelijk langzaam. Het valt te verwachten dat door de invoer van elektronische data uitwisseling dit proces in de komende jaren verbeterd en versneld kan worden. Hiervoor zal de infrastructuur binnen de gezondheidszorg verbeterd moeten worden. Uitbreiding met informatie over het aantal verrichtingen en micro-epidemieën wordt nagestreefd.

1.6 Beschouwing

Eliminatie van tuberculose in Nederland werd door Styblo voorspeld voor het jaar 2030 (Styblo et al., 1997). Dit was gebaseerd op de gestage verdwijning van het aantal oudere geïnfecteerden in de bevolking en de daarmee gepaard gaande daling van de incidentie. Inmiddels is duidelijk dat in vele geïndustrialiseerde landen sinds het midden van de jaren tachtig de incidentie stabiliseerde of zelfs toenam. Ook in Nederland steeg het aantal aangiftes tussen 1994 en 1997 met 52%. Deze toename was voor een groot deel toe te schrijven aan de instroom van asielzoekers en andere buitenlanders afkomstig uit gebieden met veel tuberculose en een direct gevolg van de actieve screening meteen na binnenkomst in Nederland. Er valt nog niets te zeggen over de invloed, die deze instroom heeft op een eventuele toename van het infectierisico. Weliswaar werd aangetoond dat overdracht van niet-Nederlanders naar de autochtone populatie plaats vindt (Borgdorff et al., 1997), maar tot een toename van het aantal tuberculosegevallen onder kinderen heeft dit niet geleid (Broekmans & Styblo, 1997).

De overwegend jonge buitenlanders vormen een reservoir van geïnfecteerden, en het valt te verwachten dat bij toenemende leeftijd hieruit een aantal actieve tuberculoses zul-

len voortkomen. Hoewel hun aandeel op de totale populatie relatief klein is, zal dit de eliminatie in Nederland toch met enige jaren vertragen.

In een land met lage incidentie is het moeilijk een effectieve bestrijding in stand te houden, omdat de expertise bij de behandelende artsen verdwijnt en tuberculose bestrijding in de algemene infectie ziektebestrijding dreigt te worden geïntegreerd, waarbij de financiële voorwaarden voor een effectieve bestrijding onder druk komen te staan. Dit vergt de aanwezigheid van een organisatie die de centrale regie en ondersteuning kan leveren. De aanpak zal van passieve opsporing naar actieve screening van risicogroepen verschuiven (Broekmans, 1991), waarbij ‘outbreak management’ een steeds belangrijker rol zal spelen. Voorwaarde is wel dat, alvorens tot actieve opsporing wordt overgegaan, de passieve opsporing optimaal verloopt en de gevonden patiënten ook volledig worden genezen. Bovendien is continue proces en uitkomst evaluatie noodzakelijk. Er moet ook rekening gehouden worden met de juridische en ethische beperkingen van actieve opsporing.

Gezondheidswinst is behaald als de duur van de klachten vermindert, genezing zonder restafwijkingen plaatsvindt en als er geen overdracht is van de infectie naar anderen.

De gezondheidswinst kan vergroot worden door het bevorderen van een tijdig *contact met de gezondheidszorg*. Vermindering van het ‘delay’ resulteert in een kortere duur van de klachten, grotere kans op genezing zonder blijvende afwijkingen en minder transmissie. Het blijft noodzakelijk er op te wijzen dat bij hoestklachten, die langer dan drie weken duren, de huisarts geraadpleegd moet worden. Hiervoor is gericht (en per doelgroep vertaald) *voorlichtingsmateriaal* nodig. Dat geldt met name voor niet-Nederlandse patiënten. Bijzondere aandachtsgroepen zijn ook de groep met tuberculose elders in het lichaam, dak- en thuislozen en illegalen, waarbij een relatief lange ‘patients-delay’ bestaat. Met name voor de groep illegale patiënten moeten *laag-drempelige voorzieningen* voor tuberculoseonderzoek in stand gehouden worden. De invoering van de koppelingswet lijkt de situatie voor illegalen bedreigend te maken, omdat het voor gezondheidsinstellingen moeilijker wordt om vergoedingen voor de gemaakte kosten te declareren. Tuberculosebehandeling dient beschouwd te worden als spoedeisende hulp en moet derhalve in aanmerking komen voor vergoeding vanuit het speciaal voor illegalen ingestelde fonds. Onbekend is hoeveel illegale tuberculose patiënten nimmer gediagnosticeerd worden. Ook is niets bekend van sterfte aan tuberculose onder illegalen.

De actieve opsporing, als instrument om het contact met de gezondheidszorg te bevorderen, verloopt over het algemeen goed. Een probleem hierbij is nog wel de screening van (ex-)asielzoekers gedurende de eerste twee jaar van hun verblijf. Een recent rapport van een Werkgroep Vervolgscreening laat zien dat over het algemeen de oproepen wel uitgaan, maar dat asielzoekers hieraan onvoldoende gehoor geven (Werkgroep Vervolgscreening, 1996). Gepleit wordt daarom ook hier voor op de doelgroep afgestemd *voorlichtingsmateriaal*. De KNCV ontwikkelt momenteel brochures en videofilms in verschillende talen om aan deze wens tegemoet te komen.

In de *diagnostische fase* is gezondheidswinst te behalen door het ‘doctors-delay’ te verkleinen, met name ook voor de tuberculose elders in het lichaam. In dit verband is het noodzakelijk te blijven werken aan *deskundigheidsbevordering* van artsen en andere hulpverleners. Het denken aan de mogelijkheid van tuberculose is daarbij van bijzonder belang. Snellere diagnostische technieken zullen naar verwachting een bijdrage aan de gezondheidswinst leveren, hoewel een exacte beoordeling nog niet mogelijk is.

De *indicatiestelling en uitvoering* kan wellicht op een aantal punten worden verbeterd omdat niet iedereen alle essentiële middelen krijgt. In 1995 werd 70% van de 582 bacteriologisch bevestigde longtuberculose patiënten met 4 of meer essentiële middelen behandeld en was in 93% de behandelduur zeven maanden of langer. Van 1469 patiënten had bij 102 geen begeleiding door de sociaal-verpleegkundige van de GGD plaats gevonden. Bij de overige 1367 patiënten werden bij 179 (12%) personen medicatiefouten gemeld. Hiervan was 6% veroorzaakt door een onjuiste aflevering, 20% door een onjuist voorschrift, 35% door onjuist gebruik en was de overige 38% niet nader gespecificeerd (KNCV, 1997). Onduidelijk is nog hoe de nieuwe therapie-adviezen worden gehanteerd, maar de indruk bestaat dat de meeste artsen deze adviezen volgen.

De *therapietrouw* blijft een belangrijk en continu punt van zorg. Voor sommige groepen zoals contacten, asielzoekers, illegalen, verslaafden is het percentage dat zich aan de behandeling onttrekt aanzienlijk (10-20%). Op verschillende manieren wordt er naar gestreefd dit percentage omlaag te brengen. De verkorting van de behandelduur naar 6 maanden zal bijdragen aan een toename van de terapietrouw. Bij eerdere onderbreking of onregelmatige inname dreigt echter een toename van het aantal reactiveringen, zodat de doeltreffendheid van de behandeling afneemt. Ook neemt bij onregelmatige inname het risico op resistentievorming toe. Om dit te voorkomen zal het toezicht op de behandeling intensief moeten zijn. Ongeveer 10% van de patiënten werd in 1996 met gebruikmaking van DOT behandeld. Dit gebeurt het meest in de grote steden. Voor een goede begeleiding van de patiënt is de rol van de sociaal-verpleegkundige onontbeerlijk. GGD's dienen daarom te zorgen voor voldoende formatie voor adequaat opgeleide verpleegkundigen.

Chemoprophylaxe is een probleem apart. Bij een aantal risicogroepen, zoals drugverslaafden, is chemoprophylaxe lastig. In New York wordt chemoprophylaxe onder dagelijks toezicht voorgeschreven. Deze intensieve begeleiding is in Nederland niet nodig. De individuele gezondheidswinst kan met enige motivatie, of soms door gebruik te maken van bestaande gezondheidszorgvoorzieningen (methadonpost) bereikt worden. Voor de volksgezondheid heeft het op deze wijze voorkomen van nieuwe bronnen slechts een zeer bescheiden betekenis.

Verbetering van de uitkomst bij gedetineerden kan bereikt worden door goede afspraken tussen gevangenis autoriteiten, hun medische dienst en GGD's. Ook voorlichting en goede begeleiding vanuit de GGD kan bijdragen aan een verbetering van het behandelresultaat. In de afgelopen jaren heeft de KNCV op verzoek van de Geneeskundige Inspectie bij Justitie een aantal keren bijscholingen over tuberculose voor artsen en verpleegkundigen werkzaam in penitentiaire inrichtingen verzorgd. Dit dient regelmatig herhaald te worden.

Ook verslaafden zijn er bij gebaat als *laagdrempelige voorzieningen* gehandhaafd blijven. Intensieve begeleiding, aangevuld met een *beloningen systeem*, waarbij de beloning individueel aanpasbaar moet zijn, kan bij deze groep, net als bij dak- en thuislozen, aan een betere uitkomst bijdragen. In de USA is hiermee al veel ervaring opgedaan. In Nederland, indien toegepast, beperkt de beloning zich tot immateriële zaken, zoals meer aandacht, of materiële zaken als een kopje koffie of een buskaartje. Fondsen voor beloningen zijn bij GGD's niet aanwezig. Een enkele keer kan een beroep gedaan worden op het Fonds Brede Weg, dat door de KNCV beheerd wordt. Een *budget voor 'incentives'*

waarop de afdeling tuberculosebestrijding van de GGD's een beroep kunnen doen, is gewenst.

Voor een aantal bijzondere knelpunten moet nog nieuw beleid worden ontwikkeld zoals de interactie tussen protease-remmers en rifampicine bij HIV-patiënten met tuberculose. Het beschikbaar komen van een meer effectieve combinatie therapie voor HIV infectie zou kunnen betekenen dat personen met een positieve Mantoux (afkomstig uit een mogelijke risicogroep voor HIV infectie) standaard een HIV test krijgen aangeboden. Ook hiervoor zal beleid moeten worden ontwikkeld.

Daarnaast moeten de beleidsadviezen, zoals verwoord in het rapport Multiresistente Tuberculose, worden geïmplementeerd en verder worden ontwikkeld. Ook moet er beleid komen voor de profylactische behandeling bij resistentie.

Het handhaven van een netwerk waarin tuberculosebestrijders en tuberculosebehandelaars elkaar ontmoeten is van essentieel belang. Bestuurders moeten hiervoor de voorwaarden in stand houden of zonodig creëren.

Tot slot is een goede tuberculose registratie onmisbaar. Enerzijds voor de bewaking van de tuberculose epidemie, maar anderzijds ook voor de kwaliteitsbewaking van de behandeling en bestrijding. Longitudinaal onderzoek, het ontwikkelen van nieuwe parameters ter beoordeling van de kwaliteit van het proces en de monitoring van DNA-fingerprints kunnen de bruikbaarheid vergroten. Het gebruik van informatie-technologie hierbij is evident.

Literatuur

- ATS. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
- Borgdorff MW, Nagelkerke N, Soolingen D van, Haas PEW de, Veen J, Embden JDA van. Analysis of tuberculosis transmission between nationalities in the Netherlands in the period 1993-1995, using DNA-fingerprinting. *Am J Epidemiol*, 1997 (geaccepteerd).
- Broekmans JF. The point of view of a low prevalence country: The Netherlands. *Bull IUATLD*, 1991; 66: 179-183.
- Broekmans JF, Styblo K. The epidemiology of tuberculosis in children. *Tijdsch Kindergeneesk* 1996; 6: 243-249.
- CDC. Clinical update: Impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with Rifampin. *MMWR* 1996; 42: 921-925
- Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
- Commissie Multiresistente Tuberculose. Richtlijnen met betrekking tot de behandeling en preventie van multiresistente tuberculose in Nederland. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose, 1993.
- Commissie Praktische Tuberculosebestrijding. De behandeling van longtuberculose. Met hoeveel middelen en hoelang? Den Haag: Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose, 1996.
- Dutt AK, Moers D, Stead WW. Smear- and culture negative pulmonary tuberculosis: four month short -course chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 867-870.
- Ferebee SH, Palmer CE. Prevention of experimental tuberculosis with isoniazid. *Am Rev Tuberc* 1956; 73: 1-18.
- Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Research* vol 17. Basel: Karger, 1969.
- Geuns HA van, Meijer J, Styblo K. Resultat de l'examen des sujets en contact avec des malades tuberculeux a Rotterdam, 1967-1969. *Bull IUAT* 1975; 50: 105-119.
- Gezondheidsraad: Commissie Ethische en Juridische aspecten van TBC-bestrijding. Dwang en drang in de tuberculosebestrijding. Publikatiernr. 1996/07. Den Haag: Gezondheidsraad, 1996.
- GGD Flevoland/ Midden Brabant. 5^e Jaarverslag. Tuberculose-screening asielzoekers in opvangcentra, 1996. Tilburg, 1997.

- Holscher GB. Secondary chemoprophylaxis with isonicotinic acid hydrazide (Thesis). Groningen: Rijksuniversiteit Groningen 1968.
- Holst E et al. Indian J Med Research 1959; 47: 495
In: Toman K (eds.). Tuberculosis Casefinding and Chemotherapy. Questions and Answers. World Health Organization, Geneva 1979: 23-27.
- Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 1993; 329: 784-791.
- Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. JAMA 1979; 241: 264-268.
- KNCV. Index tuberculosis 1995. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose, 1996.
- KNCV. Index tuberculosis 1996. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose, 1997.
- Kouw PM, Nagtegaal WH. De meerwaarde van sputuminductie voor bacteriologische bevestiging longtuberculose. Tegen de Tuberculose 1996; 92: 96-98
- Lambregts-van Weezenbeek CSB, Klingeren B van, Veen J. Resistentie bij Mycobacterium tuberculosis in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1996; 140: 2187-2191.
- Lincoln EM. The effect of antimicrobial therapy on the prognosis of primary tuberculosis in children. Am Rev Tuberc 1954; 69: 682-689.
- Loenhout-Rooyackers JH van, Veen J, Verbeel ALM. Verkorting van de therapieduur bij patiënten met longtuberculose van 9 naar 6 maanden verdedigbaar op grond van gepubliceerde gegevens. Ned Tijdschr Geneesk 1996; 140: 2181-2187.
- Meerding WJ, Veen J, Habbema JDF. Kosten van tuberculose in Nederland [voorlopige versie]. Rotterdam: Erasmus Universiteit, Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, 1997.
- Meijer J, Barnett GD, Kubic A, Styblo K. Identification of sources of infection. Bull IUAT 1971; 45: 5-50.
- Morse DI. Directly observed therapy for tuberculosis. BMJ 1996; 312: 719-720.
- Morisky DE, Malotte CK, Choi P, et al. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. Health Educ Q 1990; 17: 253-267.
- Nardell EA. Environmental control of tuberculosis. Medical Clinics of North America. 1993; 77: 1315-1334.
- Sebek MMGG, Veen J, Borgdorff MW, Kalisvaart NA. Transmission of M tuberculosis in The Netherlands, December 1994-December 1996. The surveillance project of DNA fingerprinting. Poster presentation Conference on Global Lung Health, Paris 1997. Internat J Tuberculosis Lung-Disease 1997; 1 (Suppl.1): S57.
- Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. Am Rev Respir Dis 1954; 69: 724-732.
- Soolingen D van, Lambregts-van Weezenbeek CSB, Haas P de, Veen J, Embden JDA van. Transmissie van gevoelige en resistente Mycobacterium tuberculosis stammen in Nederland, 1993-1995, Onderzocht met 'DNA-fingerprinting'. Ned Tijdschr Geneesk 1996; 140: 2286-2289.
- Soolingen D van. Fout-positieve kweekuitslagen opsporen met DNA-fingerprinting. Tegen de Tuberculose 1997; 93: 7-9.
- Styblo K, Meijer J. Impact of BCG vaccination programmes in children and young adults on the tuberculosis problem. Tubercle 1976; 57: 17-43.
- Styblo K. Epidemiology of tuberculosis. Selected Papers, Volume 24. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose, 1991.
- Styblo K, Broekmans JF, Borgdorff MW. Expected decrease in the tuberculosis incidence during the elimination phase. How to determine its trend? TSRU Progress Report. Den Haag: KNCV, 1997.
- Toman K. Tuberculosis Casefinding and Chemotherapy. Questions and Answers. World Health Organization, Geneva 1979: 28-37.
- Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. Tuber Lung Dis 1992; 73: 73-76.
- Veen J. Kortere behandeling van longtuberculose alleen acceptabel bij minstens 4 middelen in de initiële combinatie van tuberculostatica. Ned Tijdschr Geneesk 1996; 140: 2164-2167.
- Vegter B, Voormolen MHA. Medication errors observed during home visits in The Netherlands. Presentation ATS/ALA International Conference Boston, 1990.
- Werkgroep Vervolgscreening. Het Periodiek Tuberculose Onderzoek 'Doorgelicht'. Den Haag: COA/GGD/KNCV, 1996

2 DIKKE-DARM- EN ENDELDARMKANKER

C.J.H. van de Velde

2.1 Inleiding

Het aantal personen met dikke-darmkanker (coloncarcinoom) of endeldarmkanker (rectumcarcinoom) (gestandaardiseerd naar de bevolking in 1994) wordt geschat op ongeveer 46.500 (zie *thema-rapport I, deel B2, paragraaf 2.3*). Het aantal nieuwe patiënten (op basis van cijfers uit 1993 van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR)) bedraagt (gestandaardiseerd naar de bevolking in 1994) 8.096. In 1994 stierven in Nederland 4.109 personen aan deze ziekte. Dit leidde tot 50.100 verloren levensjaren (zie *thema-rapport I, deel B1, paragraaf 3.1*).

Dikke-darm- en endeldarmkanker (colorectaalcarcinoom) is de meest voorkomende vorm van kanker van het maag-darmkanaal en staat bij mannen op de 3e plaats en bij vrouwen op de 2e plaats voor wat betreft de kankersterfte. De incidentie van dikke-darm- en endeldarmkanker neemt gemiddeld met 1.5 % per jaar in Nederland toe (Visser et al., 1995). De toename van incidentie is vooral te wijten aan de veroudering van de bevolking. Door de toenemende incidentie worden diagnostiek en behandeling van het colorectaalcarcinoom in Nederland een steeds groter probleem voor de gezondheidszorg.

Colorectale tumoren ontstaan door beschadiging van genen die celgroei en differentiatie regelen. Doordat achtereenvolgens verscheidene van deze controle-mechanismen door beschadiging van het DNA worden uitgeschakeld ontstaat uiteindelijk een kwaadaardig gezwel. Goedaardige colorectale poliepen/adenomen kunnen worden beschouwd als een voorstadium van carcinoom waaruit de meeste zo niet alle colorectale carcinomen ontstaan. Een plateau in de prevalentie van poliepen/adenomen gaat ongeveer 10 jaar vooraf aan die van colorectale carcinomen.

In onderzoek is een verband gelegd tussen voeding en dikke-darmkanker, waarbij er een relatie blijkt te bestaan tussen de consumptie van dierlijke vetten en vezels. De kans op kanker wordt groter als het voedsel veel vetten en weinig vezels bevat. Bij een toename van vet is er een toename aan galzuren, die onder invloed van bacteriën een kankerbevorderende uitwerking heeft op de darmen.

Bij een aantal darmaandoeningen bestaat een verhoogde kans op dikke-darmkanker. Het betreft darmpoliepen, eerder behandelde dikke-darmkanker en aandoeningen die zich kenmerken door chronische ontsteking, zoals colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Voorts bestaan er een aantal zeldzame, erfelijke vormen van dikke-darmkanker. Het familiair dikke-darmkanker syndroom komt voor bij ongeveer 5% van de patiënten met dikke-darmkanker en treedt doorgaans op vrij jonge leeftijd op, gemiddeld op veertigjarige leeftijd. Dit is tegenstelling tot de niet familiaire vorm die optreedt rond het 65ste jaar en die het meeste voorkomt. Voorts is er de familiaire adenomateuze polyposis coli, 1% van de patiënten met dikke-darmkanker, waarbij op basis van erfelijk materiaal deze diagnose gesteld kan worden. Bij zowel het familiair dikke-darmkanker syndroom als bij de familiaire adenomateuze polyposis coli verloopt de tijd tussen poliep en maligniteit veel sneller dan bij de niet familiaire vorm.

Dikke-darmkanker komt op verschillende plaatsen in de dikke darm (colon) voor. Het rectum en sigmoïd bevatten gemiddeld 60-65% van de carcinomen. Slechts 30-35% van de carcinomen is gelokaliseerd in het resterende colon. Er bestaat evenwel een trend naar een toename van het aantal carcinomen in het horizontale deel van de dikke darm en het opstijgende deel.

Er zijn verschillen in het metastaseringspatroon (uitzaaiingspatroon) van colon- en rectumcarcinomen. Bij het coloncarcinoom manifesteert een recidief zich meestal door metastasen op afstand (lever, long). Bij het rectumcarcinoom manifesteert een recidief zich meestal als een symptomatische lokale of regionale ziekte. In de literatuur wisselt het recidief-percentage van het rectumcarcinoom van 5% tot 45% (Pahlman & Glimelius, 1984), en is het afhankelijk van de lokalisatie van het carcinoom, van de definitie die aan het begrip recidief gegeven is, van de operatietechniek, en van het wel of niet gegeven zijn van radiotherapie. Het hoge recidiefpercentage bij het rectumcarcinoom wordt toegeschreven aan de anatomische restricties in het kleine bekken die chirurgie bemoeilijken (Adam et al., 1994).

Verschillende interventies worden bij dikke-darm- en endeldarmkanker toegepast. De belangrijkste zorginterventie is chirurgie. Naast chirurgie is er verder plaats voor radiotherapie, immunotherapie en chemotherapie. Metastasen (uitzaaiingen) zijn in enkele gevallen ook goed te behandelen, hetgeen consequenties heeft voor de follow-up.

De literatuursearch voor de efficacy (werkzaamheid) is met name gedaan in MEDLINE. De literatuur over effectiviteit (doeltreffendheid) is gezocht door 'outcome'-studies te zoeken. Nederlandse literatuur is gezocht door te zoeken op 'Netherlands'. Tevens zijn een aantal Nederlandse bronnen bestudeerd en zijn enkele Nederlandse organisaties geconsulteerd, waaronder de NKR en het Integraal Kankercentrum West (IKW).

2.2 Beoordeling van uitkomsten en proces

2.2.1 Contact met de gezondheidszorg

Het contact met de zorg vindt veelal plaats wanneer er klachten optreden. Door hun aard kunnen deze symptomen makkelijk aan de aandacht ontsnappen, hetgeen kan leiden tot patiënt- en dokterdelay. Aanwezigheid van de tumor in het darmlumen kan aanleiding geven tot klachten, variërend van vage onlustgevoelens in de buik tot pijn, van minder frequente tot juist meer frequente defaecatie (ontlasting), van microscopisch tot macroscopisch bloedverlies bij de ontlasting, en van pijn door obstructie tot ileus en perforatie.

Hoewel voor de individuele patiënt niet is aangetoond dat primaire preventie middels een dieet het risico op het krijgen van een invasief carcinoom vermindert, zou een dieet met veel vezels en weinig vet een vermindering van de incidentie van het colorectaal carcinoom tot gevolg kunnen hebben. Verder kan het bevorderen van het contact met de zorg in het asymptomatische stadium bij de familiale of anderzijds belaste patiënt gezondheidswinst opleveren.

In toenemende mate blijkt dat de verwijdering van premaligne poliepen en colorectale carcinomen in vroege stadia een belangrijke winst kan gaan betekenen voor wat betreft de incidentie en uiteindelijk overlijden van patiënten met colorectale carcinomen.

Hiervoor is het van belang om te kijken of het uitvoeren van testen met een hoge sensitiviteit en specificiteit bij asymptomatische personen, een reductie in mortaliteit tot gevolg kan hebben zodat introductie in de algemene praktijk kan plaatsvinden.

Het onderzoek dat hierbij centraal kan staan is de sigmoïdoscopie of colonoscopie. De sensitiviteit van colonoscopie voor (klinische relevante) afwijkingen groter dan 1 cm bedraagt meer dan 95% (Vatn & Stalsberg, 1982). De kans dat een afwijking groter dan 1 cm bij dit onderzoek wordt gemist is kleiner dan 5% (Hixson et al., 1990; Hixson et al., 1991). De negatieve voorspellende waarde voor colorectaal carcinoom was in de studie van Kronborg et al. 97% (Kronborg & Ostergaard, 1975). Specificiteit en positief voorspellende waarde van colonoscopie zijn praktisch 100% (Granqvist & Karlsson, 1992; Lashner & Silverstein, 1990). De sensitiviteit van een initiële sigmoïdoscopie voor colorectale nieuwvorming is ongeveer 50% (Lieberman & Smith, 1991). Het percentage aan complicaties in reeds uitgevoerde screeningsprojecten in het buitenland was veelal 0 (Gupta et al., 1989; Wheeler et al., 1991).

Gezien de frequentie van voorkomen van het colorectaal carcinoom boven het 50e jaar kan afgevraagd worden of wellicht screening bij de asymptomatische familiale of anderzijds belaste patiënt kosteneffectief kan zijn. Uit reeds gedane studies is gebleken dat door middel van colonoscopische verwijderen van poliepen en surveillance in 6 jaar een 90% lagere incidentie van colorectale tumoren kan worden bereikt (Amerikaanse National Polyp Study) en dat, ervan uitgaande dat bij flexibele sigmoïdoscopie de helft van alle colorectale carcinomen gedetecteerd kan worden, een enkele sigmoïdoscopie bij mensen tussen de 50-60 jaar de mortaliteit ten gevolge van colorectale carcinomen kan verlagen met ongeveer 30% (Winawer et al., 1993; Kubben et al.).

De kosten-effectiviteit hangt met name af van de deelneming aan de screening. In tegenstelling tot screeningprogramma's in het buitenland, zijn er in Nederland een aantal kanker screenings-programma's (borst- en baarmoederhalskanker) met een goede kosten-effectiviteit ten gevolge van een hoge respons. Waarschijnlijk is de kosten-effectiviteit van bevolkingsonderzoek op colorectaal carcinoom vergelijkbaar met die van borst- en baarmoederhalskanker. In een publicatie van Wagner is op basis van rekenmodellen geconcludeerd dat screening op colorectale tumoren voor wat betreft kosten-effectiviteit in dezelfde range ligt als van andere ziekten (Wagner, 1996). De acceptatie van endoscopische screening in de normale bevolking varieert van 20-80% en is afhankelijk van psychosociale factoren, belaste familie-anamnese, inkomen, leeftijd, opleidingsniveau en van de arts-patiënt relatie (Kubben et al.). Over de kosten-effectiviteit van eenmalige sigmoïdoscopie is weinig bekend.

Wat betreft de uitvoering is gebleken dat scopieën uitgevoerd door getrainde paramedici even adequaat en veilig kan geschieden als door specialisten. Om een objectief oordeel te kunnen geven over de praktische uitvoerbaarheid van endoscopisch bevolkingsonderzoek op colorectaal carcinoom in Nederland, is het noodzakelijk een kosten-effectiviteits studie uit te voeren. Daar deze afhankelijk is van acceptatiegraad, en de acceptatiegraad weer van voorlichting en andere beïnvloedbare psychosociale factoren (zoals beleving van endoscopie), dienen deze factoren ook nauwkeurig onderzocht te worden (Kubben et al.).

Screening op occult bloedverlies in de faeces kan gebruikt worden als selectie methode voor toegang tot een scopie. In 2 grote onderzoeken van Kronborg en Hardcastle zijn

aanwijzingen gevonden dat de sterfte als gevolg van colorectaal carcinoom kan verminderen door bevolkingsonderzoek naar occult (niet met het blote oog zichtbaar) bloedverlies in de ontlasting, waarbij bij een positieve uitslag werd overgegaan tot scopie (Kronborg et al., 1996; Hardcastle et al., 1996). In deze studies werd een vermindering in mortaliteit gezien van respectievelijk 18% en 25%. Uit deze onderzoeken blijkt dat screening op occult bloedverlies wel degelijk zin kan hebben, vooral wanneer de methode van onderzoek in de toekomst gevoeliger en patiënt vriendelijker zou worden. Daarnaast blijft het echter de vraag of de voordelen van een bevolkingsonderzoek naar occult bloedverlies in de ontlasting (waaraan dan ook de gehele volwassen bevolking mee zou moeten doen) opwegen tegen de aanzienlijke kosten die een dergelijke screening met zich mee zou brengen (Hart, 1997).

De ontwikkeling van de spiraal-CT met intra-luminaal contrast heeft te weinig specificiteit om op grote schaal als screeningsmethode toegepast te worden.

2.2.2 Diagnostiek

De diagnose van het colorectaalcarcinoom in een verder gevorderd stadium vindt plaats wanneer er klachten optreden. Bij lichamelijk onderzoek kan een voelbare tumor in de buik of een tumor bij rectaal toucher (onderzoek in het rectum met de vinger) te voelen zijn, of kan soms een vergrote lever gevonden worden die metastasering doet vermoeden. Wat betreft het aanvullend onderzoek is het bifasisch barium röntgen-onderzoek zeer betrouwbaar in het aantonen of uitsluiten van poliep(en) of carcinoom lokalisatie(s). Scopie heeft een centrale plaats vanwege de behandeling van poliepen en ter verkrijging van histologie (weefsel). Een scopie heeft tevens een belangrijke rol in het uitsluiten van gelijktijdig aanwezige tumoren elders in het colon. Scopie en röntgenonderzoek zijn complementaire onderzoeken die in combinatie kunnen worden gebruikt om ontbrekende informatie te leveren.

Hoewel het routinematig verrichten van echografie of CT van het abdomen geen zin heeft, kan in speciale situaties worden overwogen om met echografie uitgebreide metastasering uit te sluiten, of om met CT de lokale uitbreiding in beeld te brengen of levermetastasen uit te sluiten. Transluminale ultrasound, MRI (met bekken of endorectale coil) en CT-scan zijn van waarde voor de diagnostiek van de T3 en T4 tumor, die voor voorbehandeling met radiotherapie in aanmerking komt, en voor de T1 tumor die geschikt is voor een locale chirurgische verwijdering. Vaststellen van lymfogene metastasering lukt niet goed met een van deze technieken. Een CEA-bepaling (Carcino Embryonaal Antigeen) in het serum wordt pre-operatief gedaan voor het bepalen van een uitgangswaarde.

Follow-up en diagnostiek voor de detectie van metastasen is alleen geïndiceerd bij patiënten waarbij de algehele conditie resectie van metastasen toelaat (zie ook de *paragraaf 2.2.4* over follow-up). Naast de klinische evaluatie kan door CEA-bepaling een recidief (het opnieuw optreden van de kanker) in de lever vroeg opgespoord worden waarbij de 'leadtime' (tijd waarmee de diagnose wordt vervroegd) ongeveer een jaar bedraagt ten opzichte van symptomatische diagnostiek. Een CEA-bepaling enkele weken postoperatief heeft tevens een voorspellende waarde voor het achtergebleven zijn

van niet-detecteerbare resttumor. Het is nog niet bekend of er een indicatie bestaat voor het routinematig verrichten van beeldvormende diagnostiek. Er zijn argumenten dat het regelmatig verrichten van echo van de lever of een CT-scan van de bovenbuik een betere bijdrage levert dan de CEA-bepaling alleen in het opsporen van asymptomatische recidieven. In sommige landen (bijv. Denemarken) heeft de beeldvormende diagnostiek de CEA-bepaling in de follow-up zelfs geheel verdrongen.

Patiënten met een colorectaal carcinoom hebben een toegenomen kans op een tweede colorectale (metachrone) tumor. Zolang de patiënt resectie van een tweede colorectale tumor kan ondergaan is levenslange follow-up door middel van colonoscopie (circa iedere 3 jaar) geïndiceerd.

Bij patiënten met een rectumcarcinoom is een meer frequente controle met behulp van rectoscopie of rectaal toucher geïndiceerd voor het detecteren van een lokaal recidief. Er zijn voldoende aanwijzingen dat het rectaal toucher alleen na een 'low anterior resectie' voldoende is voor het aantonen van een lokaal recidief in het kleine bekken. Mocht een scopie aan het beleid worden toegevoegd, dan is dit vanzelfsprekend alleen van belang bij patiënten bij wie een lage naad is aangelegd. Met CT-onderzoek drie maanden na resectie kan de uitgangssituatie worden vastgelegd.

Indien na curatieve resectie van het primaire colorectale carcinoom verdenking op levermetastasen bestaat, wordt met een thoraxfoto en echografie van de lever eerst getracht de patiënten te identificeren die niet voor chirurgische behandeling (metastasectomie of leverperfusie) in aanmerking komen. Gezien de geringe sensitiviteit (circa 55%) van echografie wordt bij mogelijk chirurgisch behandelbare patiënten voor de detectie van levermetastasen een spiraal CT (sensitiviteit circa 80%) van het abdomen verricht. Dit onderzoek is tevens geschikt voor de detectie van lokalisaties buiten de lever. Bij chirurgisch behandelbare patiënten wordt met CT-diagnostiek naar longmetastasen gezocht. MRI kan uitkomst bieden als na CT-onderzoek twijfel bestaat over de mogelijkheid levermetastasen chirurgisch te verwijderen of de aard van leverhaarden. Bij blijvende onduidelijkheid over levermetastasen of de relatie met bloedvaten is CT-angioportografie (sensitiviteit 85%) geïndiceerd. Laparoscopie (kijkoperatie in de buik) in combinatie met echografisch, weefsel- en celonderzoek kan geïndiceerd zijn bij patiënten waarbij twijfel bestaat over mogelijke metastasering buiten de lever. Voorts is peroperatieve echografie van essentieel belang voor een adequate chirurgische behandeling van levermetastasen.

Er zijn voor verschillende besliskundige situaties stroomdiagrammen ontwikkeld (AZL, 1996).

Of er in Nederland grote diagnostische vertraging is, is niet in onderzoek vastgesteld. Onduidelijk is dus of er een mogelijkheid is gezondheidswinst te behalen door verbetering van de praktijk van de diagnostiek.

2.2.3 Interventies

Naast chirurgie als primaire behandeling is er ook plaats voor radiotherapie, chemotherapie en immunotherapie. Metastasen zijn in enkele gevallen curatief te behandelen, hetgeen consequenties heeft voor de follow-up.

De behandeling van het primaire proces is er in eerste instantie op gericht zo mogelijk genezing te bereiken en, indien dat niet mogelijk is, een zo goed mogelijke palliatie te verkrijgen. Dit betekent in het algemeen dat het carcinoom chirurgisch wordt verwijderd. Voor wat betreft de chirurgische behandeling van het rectumcarcinoom is er nog veel te verbeteren door middel van standaardisatie.

Het doel van adjuvante behandeling is de morbiditeit door recidieven (vooral lokale recidieven) te voorkomen en de mortaliteit door metastasen (vooral de gedissemineerde (verspreide) metastasering) te verminderen, ook al werd de operatie in principe met curatieve intentie uitgevoerd. De behandeling met cytotoxische geneesmiddelen en immunotherapie is voor colon- en rectumtumoren al reeds van belang gebleken, waarbij de indicaties gezien de resultaten uit gerandomiseerde onderzoeken tot nu toe, zullen gaan toenemen.

Tot voor kort bestond er in de wereld geen consensus over standaardisatie van chirurgische technieken, de pathologische beoordeling en radiotherapeutische interventies. Sinds vorig jaar is dat wat betreft de diagnostiek en behandeling van het rectumcarcinoom wel het geval in Nederland; de TME-studie is hier het voorbeeld van (zie *para-graaf chirurgische interventies*).

De interventies die besproken worden zijn: chirurgische, radiotherapeutische, chemotherapeutische en immunotherapeutische interventies. De interventies zullen in deze volgorde besproken worden.

Chirurgische interventies

De belangrijkste behandelingsmethode voor colorectale tumoren is de chirurgische verwijdering van de tumor en zijn lymfeklierdrainage-gebied. Naast genezing moet voor de chirurgie als doel het wegnemen van de klachten en het nastreven van een optimaal functioneel resultaat als zeer belangrijk worden beschouwd. Dit laatste betekent herstel van continuïteit van de darm, indien mogelijk, en aandacht voor een zenuwsparende behandeling bij het rectumcarcinoom.

Bij colontumoren is chirurgische verwijdering inclusief het lymfeklierdrainage-gebied vaak goed mogelijk. Een standaardisatie van de chirurgische behandeling van het coloncarcinoom door middel van de 'no touch' techniek en uitgebreide resectie van het mesocolon werd reeds een aantal jaren geleden bereikt (Wiggers et al., 1988). Voor wat betreft de chirurgische behandeling van het rectumcarcinoom is er nog veel verbetering te verwachten met behulp van standaardisatie.

Bij het rectumcarcinoom is een van de grote problemen bij de behandeling van het operabel rectumcarcinoom het optreden van een locoregionaal recidief. In de literatuur wisselt het recidief-percentages van het rectumcarcinoom van 5% tot 45% (Pahlman & Glimelius, 1984), en is afhankelijk van de lokalisatie van het carcinoom, van de definitie die aan het begrip recidief gegeven is, van de operatietechniek, en van het wel of niet gegeven zijn van radiotherapie. Het recidiefpercentage van het rectumcarcinoom na resectie was gemiddeld 22,5% en varieerde tussen twaalf ziekenhuizen in de IKW-regio van 9,4% tot 35,7% (IKW-project, 1997). Hieruit bleek dat het ziekenhuis waarin behandeling plaats vond een belangrijke factor was voor het krijgen van een recidief. Niet alleen uit de IKW-regio, maar ook uit de IKZ (Integraal Kankercentrum Zuid) en IKR-regio's (Integraal Kankercentrum Rotterdam) zijn recidiefpercentages van het rec-

tumcarcinoom bekend. In beide regio's bedroeg dit percentage 18% (Damhuis et al., 1997; Mollen et al., 1997). Het hoge recidief-percentage bij het rectumcarcinoom wordt toegeschreven aan de anatomische restricties in het kleine bekken die chirurgie bemoeilijken (Adam et al., 1994). De kans op een lokaal recidief is bij mannen groter dan bij vrouwen vanwege de anatomische verhoudingen. Het recidief is moeilijk te behandelen en heeft een zeer negatief effect op de kwaliteit van leven voor de patiënt. Traditionele Westerse chirurgische procedures (een gedeeltelijke stompe dissectie, conuswaarts naar de rectumwand door het mesorectum) hebben een relatieve hoge morbiditeit voor wat betreft blaasfuncties en seksuele functies. Deze conservatieve manier van werken houdt tevens geen rekening met de potentiële laterale uitbreiding van het rectumcarcinoom. Dit wordt duidelijk als men kijkt naar de hoge incidentie van lokaal recidieven bij het rectumcarcinoom, als de laterale snijranden niet vrij zijn van kanker (Quirke et al., 1986).

De laatste jaren zijn er twee behandelingen gerapporteerd welke het locoregionaal recidief percentage omlaag kunnen brengen; de TME (Total Mesorectal Excision) (Enker, 1992; Heald & Karanja, 1992) en pre-operatieve radiotherapie. Het hoofdprincipe van de TME is het bereiken van curatie door middel van excisie van het gehele mesorectum. Na een TME zal 80% van de mannelijke patiënten potent blijven en een normale ejaculatie (zaadlozing) behouden. De kans op spontaan verlies van urine - of ontlasting na de behandeling zal niet veranderen bij mannen en vrouwen. De operatietijd is echter langer dan bij de traditionele operatie met de mogelijkheid van extra morbiditeit.

Om een definitief antwoord te kunnen geven op de vraag of radiotherapie extra bijdraagt aan de lokale controle is het noodzakelijk om optimale chirurgie te standaardiseren en te controleren op kwaliteit. In Nederland is sinds twee jaar een samenwerkingsverband opgericht, in eerste instantie van chirurgen, pathologen en radiotherapeuten, waarbij landelijk overleg wordt gepleegd over behandelingsrichtlijnen voor colorectale tumoren. Dit samenwerkingsverband speelt een belangrijke rol bij de in januari 1996 gestarte TME-studie, die geïnitieerd is vanuit en gecoördineerd wordt door het Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Heelkunde. Deze studie wordt gefinancierd door de Nederlandse Kanker Bestrijding (NKB). De studie beoogt ten eerste goed te documenteren welke mate van lokale controle kan worden bereikt bij landelijke invoering van TME met kwaliteitscontrole bij de behandeling van het primaire rectumcarcinoom, en ten tweede op gerandomiseerde wijze na te gaan of toevoeging van pre-operatieve radiotherapie meerwaarde heeft (zie *paragraaf radiotherapeutische interventies*). Speciale aandacht wordt gegeven aan kosten-effectiviteits analyse en de effecten op de kwaliteit van leven. De studie is een prospectief gerandomiseerde trial met twee behandelingen die worden vergeleken. Patiënten in de ene groep worden behandeld met TME chirurgie en patiënten in de andere groep worden behandeld met pre-operatieve radiotherapie van 5x5 GY gedurende een week, gevolgd door TME. Een monitoringscomité, bestaande uit speciaal getrainde consulent chirurgen, waaronder Mr RJ Heald, is gevormd om een optimale kwaliteitscontrole te garanderen. Pathologisch onderzoek van het resectiepreparaat wordt verricht volgens een gestandaardiseerde methode zoals beschreven door Quirke. Eindpunten van de studie zijn: locoregionaal recidief, ziekte-vrije overleving en totale overleving. De verwachting is dat het lokaal recidiefpercentage zal afnemen tot 10% in de groep met TME-chirurgie en tot 5% in de groep met pre-operatieve radiotherapie, gevolgd door TME. De voordelen die de TME-studie kan

opleveren zijn niet alleen een lager recidief percentage en behoud van zenuw functies, maar tevens een veel groter aantal sphincter sparende operaties waardoor ontlasting via de normale weg naar buiten kan. Verwacht mag worden dat dit uiteindelijk bereikt kan worden bij 80% van de rectumtumoren door een operatie met een lage naad uit te voeren. Het aanleggen van een kleine J-pouch kan hierbij de functionele resultaten verbeteren. Bij doorgroei in de blaas en/of baarmoeder kan multidisciplinaire inbreng van uroloog en/of gynaecoloog leiden tot verantwoorde verwijdering van de tumor met een lage morbiditeit/mortaliteit en een lager lokaal recidief percentage.

Voor een grotere gezondheidswinst lijkt een nadere specialisatie binnen de chirurgie gewenst op het gebied van colorectale tumoren. In een recente studie van de Royal College of Surgeons Colorectal Cancer Audit werd in Engeland gekeken naar de individuele resultaten voor wat betreft de 1-jaars overleving en het lokaal recidiefpercentage voor colorectale tumoren in verschillende ziekenhuizen. Er werd gevonden dat de chirurgen met een speciale interesse in coloproctologie of gastrointestinale chirurgie significant lagere recidief percentages voor rectumcarcinoom-chirurgie hadden dan de niet-gespecialiseerde chirurgen (nog niet gepubliceerd).

Uit andere studies kan geconcludeerd worden dat het aantal operaties dat een chirurg per jaar doet niet bepaalt of er goede resultaten worden behaald bij kankerchirurgie. Specialistische interesse lijkt belangrijker omdat de specialist meer bekend is met de relevante anatomie en technieken. De specialist bereikt hiermee goede resultaten ondanks misschien een lager aantal uitgevoerde oncologische operaties (Steele, 1996). Hermanek en Hohenberger schrijven dat er echter wel een minimaal aantal aan radicale resecties nodig is voor optimale chirurgie bij colorectale carcinomen. Dit aantal zou 1 à 2 operaties per maand moeten zijn (Hermanek & Hohenberger, 1996). Gespecialiseerde centra en units van samenwerkende specialismen kunnen verder een bijdrage leveren aan betere kwaliteit van de zorg.

Voor wat betreft de Nederlandse situatie kan gezegd worden dat voor behandeling van grotere tumoren, lokaal voortgeschreden tumor, en lokaal recidieven het belangrijk lijkt dat deze ingrepen in gespecialiseerde centra plaatsvinden. De rest van de tumoren kan in de algemene ziekenhuizen door getrainde chirurgen worden verricht (zoals de opzet van de TME-studie ook beoogt).

Chirurgie speelt verder nog een centrale rol bij lokaal recidieven en metastasen, vanwege de hernieuwde kans op curatie of palliatie (verlichting van symptomen).

De techniek van de laparoscopische chirurgie heeft de laatste twee jaar een grote vlucht genomen. Het is nu ook mogelijk colon- en rectumresecties uit te voeren door middel van laparoscopische benadering. Recent zijn hier goede resultaten mee beschreven. Echter, een adequate resectie van het mesenterium, het mesorectum en het weefsel lateraal van het rectum moet ook bij de laparoscopische resectie worden nagestreefd. Dat dit op verantwoorde wijze mogelijk is, moet nog worden aangetoond. Het is recent gebleken dat laparoscopische chirurgie met CO₂-insufflatie voor colontumoren een verhoogd risico geeft op entmetastasen. Verder zijn de kosten van laparoscopische chirurgie hoger, is de operatietijd vaak langer, en moet er een laparotomie gebeuren om het geopereerde deel te verwijderen. Er is dus weinig plaats voor laparoscopische therapeutische chirurgie bij colorectale tumoren. Wel is de laparoscopie belangrijk als diagnosticum en als stageringsmiddel.

Radiotherapeutische interventies

De resultaten van traditionele rectumcarcinoom-chirurgie zijn teleurstellend. Daarom zijn er pogingen gedaan om de resultaten van chirurgie te verbeteren, door chirurgie te combineren met radio- en/of chemotherapie. Radiotherapie is van belang voor wat betreft het rectumcarcinoom in de preventie van recidieven en speelt een geringe rol bij manifeste recidieven. Het recidiefpercentage na in opzet curatieve behandeling van het rectumcarcinoom wisselt in de literatuur van 5% tot 45% (Pahlman & Glimelius, 1984), en is afhankelijk van de lokalisatie van de tumor, van de definitie die aan het begrip recidief gegeven is, van de operatietechniek, en van het wel of niet gegeven zijn van radiotherapie. Wat betreft de radiotherapie zijn er geen richtlijnen die in Nederland algemeen geldig zijn. Elke regio en integraal kankercentrum heeft zijn eigen richtlijnen. Deze worden echter niet altijd nageleefd.

Tabel 2.1 laat zien dat in het IKW-project radiotherapie werd gegeven aan patiënten met een rectumcarcinoom waarvoor geen indicatie bestond (Dukes' A tumoren), en omgekeerd (Dukes' C tumoren), voor wat betreft Dukes' B tumoren is er geen eenduidigheid (IKW-project, tussentijdse rapportage december 1996). Verder worden verschillende totale doses, bestralingstechnieken, en intervallen tussen bestraling en chirurgie gebruikt.

Data van niet-gerandomiseerde en gerandomiseerde studies laten zien dat adequate doses *pre*-operatieve bestraling de locoregionale tumor extensie verlaagt, een lager lokaal recidief percentage geeft (Gerard et al., 1988; Stockholm Rectal Cancer Study Group, 1990), en de ziekte-vrije overleving verbetert (Stockholm Rectal Cancer Study Group, 1990). In een studie van de Medical Research Council Rectal Cancer Working Party wordt verder bewijs geleverd dat *pre*-operatieve radiotherapie het lokaal recidief percentage van rectumcarcinomen kan verminderen bij patiënten met lokaal gevorderde ziekte (Medical Research Council Rectal Cancer Working Party, 1996a). Dezelfde groep levert bewijs dat ook *post*-operatieve radiotherapie lokaal recidieven van rectumcarcino-

Tabel 2.1: Het aantal en percentage patiënten met endeldarmkanker uit de IKW-regio dat postoperatief radiotherapie kreeg verdeeld naar stadium van de ziekte en het aantal en percentage lokaal recidieven verdeeld naar stadium van de ziekte en wel of geen post-operatieve radiotherapie (Bron: IKW-project, 1996).

Stadium van de ziekte	Radiotherapie (rt)	Recidief (rec)
Dukes' A (n=193)	RT + : 23 (12%)	Rec + : 1 (4%) Rec - : 22 (96%)
	RT - : 170 (88%)	Rec + : 23 (14%) Rec - : 147 (86%)
Dukes' B (n=193)	RT + : 92 (48%)	Rec + : 18 (20%) Rec - : 74 (80%)
	RT - : 101 (52%)	Rec + : 26 (26%) Rec - : 75 (74%)
Dukes' C (n=165)	RT + : 99 (60%)	Rec + : 28 (28%) Rec - : 71 (72%)
	RT - : 66 (40%)	Rec + : 19 (29%) Rec - : 47 (71%)

men (Dukes' B en C) kan vertragen of voorkomen (Medical Research Council Rectal Cancer Working Party, 1996b). In Nederland is een trial gedaan waarin een directe vergelijking is gemaakt bij patiënten met Dukes' B en C rectumcarcinomen tussen chirurgie en *post*-operatieve radiotherapie en chirurgie alleen. Lokale ziekte-vrije overleving was iets beter in de groep met radiotherapie, maar niet significant. Recidieven op afstand en mortaliteit daarentegen, kwamen in een hoger percentage voor in de radiotherapie groep (Treurniet-Donker et al., 1991). Zweedse onderzoekers hebben in een studie de superioriteit van *pre*-operatieve gehypofractioneerde bestraling boven *post*-operatieve radiotherapie aangetoond voor wat betreft lokaal recidief percentage (Pahlman & Glimelius, 1990). Studies van de Stockholm Colorectal and Rectal Cancer Study Group laten zien dat *pre*-operatieve kortdurende, hoog-gedoseerde radiotherapie bij curatieve chirurgie voor rectumcarcinomen, het risico van lokale en ver gelegen recidieven vermindert (Stockholm Rectal Cancer Study Group, 1990; Stockholm Colorectal Cancer Study Group, 1996).

Tot voor kort was er geen enkele studie die een significante verbetering van de overleving ten gevolge van radiotherapie liet zien. In een recente publicatie van de Swedish Rectal Cancer Trial echter, werd beschreven dat *pre*-operatieve kortdurende, hooggedoseerde radiotherapie zowel het lokaal recidief percentage als de overleving significant verbeterde bij patiënten met een resectabel rectumcarcinoom (Swedish Rectal cancer Trial, 1997).

Bij alle voornoemde studies was er evenwel geen sprake van gestandaardiseerde chirurgie. Om deze reden is de vorig jaar gestarte TME-studie met gestandaardiseerde chirurgie van belang voor het beoordelen van het effect van *pre*-operatieve radiotherapie bij gestandaardiseerde chirurgie, en van gestandaardiseerde chirurgie alleen.

Radiotherapie wordt verder primair gegeven bij gefixeerde T3- en T4-rectumcarcinomen waarbij langdurig wordt bestraald om de tumor resectabel te maken voor een curatieve operatie.

Bij het coloncarcinoom speelt radiotherapie geen rol wegens de grote kans op morbiditeit. Radiotherapie voor andere lokalisatie dan het kleine bekkengebied is namelijk minder goed uitvoerbaar, vanwege de mogelijke beschadiging van omliggende organen, vooral de lever en dunne darm. Postoperatieve radiotherapie is eventueel wel geïndiceerd bij een irradicale resectie en/of ingroei in peritoneum (buikvlies) of abdomenwand (buikwand) met verhoogde kans op lokaal/regionaal recidief.

Goede resultaten van radiotherapie gecombineerd met chemotherapie zijn beschreven, maar nog geenszins als standaardbehandeling erkend (zie *paragraaf chemotherapeutische interventies*)

Palliatieve radiotherapie kan geïndiceerd zijn bij klachten ten gevolge van metastasen op afstand, zoals pijnlijke botmetastasen of metastasen in het centrale zenuwstelsel. Palliatieve radiotherapie is ook geïndiceerd bij een lokaal gerecidiveerd rectumcarcinoom waarbij chirurgische verwijdering niet meer goed mogelijk is. Zelfs als er bij de primaire operatie *pre*- of *post*operatieve radiotherapie werd gegeven kan toch nog in een korte serie met hoge fracties -in combinatie met hyperthermie- een effectieve palliatie bereikt worden. De palliatieve radiotherapie effecten bij lokaal gerecidiveerde tumoren zijn 6 tot 9 maanden (Knol et al., 1997).

Chemotherapeutische interventies

Voor het behandelen van metastasen wordt chemotherapie toegepast. Dit kan adjuvant gebeuren na een chirurgische interventie met het oog op micrometastasen, of non-adjuvant c.q. therapeutisch bij reeds aanwezige metastasen.

Onderzoek naar de waarde van chemotherapie is op grote schaal uitgevoerd. Hierbij is 5-FU (fluorouracil) een van de meest effectieve chemotherapeutica gebleken. Verlengde overleving is hiermee beschreven, maar de resultaten bereikten over het algemeen geen statistische significantie.

De resultaten van de combinatiebehandeling van Levamisol en 5-FU of Leucovorin (folinezuur) en 5-FU zijn veelbelovend. Er zijn goede resultaten gerapporteerd van de adjuvante behandeling met 5-FU plus Levamisol bij het Dukes' C carcinoom (Moertel et al., 1990). In eerste instantie stond men nogal sceptisch tegenover de resultaten van deze interim-analyse. Maar in een vervolgpublikatie van deze studie in 1995 met een mediane follow-up van 6,5 jaar bleken de resultaten onveranderd gunstig voor de met 5-FU/Levamisol behandelde groep. 5-FU plus Levamisol gedurende 12 maanden gaf in adjuvante behandeling een reductie van 40% in recidieven en van 33% in sterfte ten opzichte van de controlegroep zonder adjuvante behandeling (Moertel et al., 1995).

Aangezien de interimanalyse van Moertel et al. opvallende resultaten liet zien tegen een achtergrond van veel adjuvant 5-FU studies met contrasterend resultaat werd in 1990 gestart met het Nederlands Adjuvant Colorectaal Carcinoom Project (NACCP-studie). Patiënten met stadium II of III colorectale carcinomen, die een radicale operatie hadden ondergaan, werden gerandomiseerd tussen behandeling met 5-FU/Levamisol gedurende 1 jaar of observatie. Nadat bij analyse na 2 jaar follow-up in het geheel geen verschil werd waargenomen, lijkt zich nu een voordeel voor de met 5-FU/Levamisol behandelde patiënten te openbaren. Deze ontwikkeling gaat sterke gelijkens vertonen met de bevindingen in de studie van Moertel et al. uit 1990. Voorzichtige analyse van subgroepen toont verder dat verschillen wat betreft ziektevrij interval en overleving, uitsluitend gezien worden bij patiënten met een coloncarcinoom, terwijl geen verschillen gezien worden bij patiënten met een rectumcarcinoom (NACCP studiegroep, 1996). Belangrijke steun voor een effect van adjuvante behandeling met fluorouracil en folinezuur bij het Dukes' C coloncarcinoom werd gegeven door de International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) (Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators, 1995).

In verschillende adjuvant studies na 1990 werd de combinatie van 5FU en Leucovorin toegepast. Hierbij werden ook significante resultaten gevonden in de vorm van een lager ziekte-recidiefpercentage en een betere overall-overleving (O'Connell et al., 1993; Wolmark et al., 1993). In 1991 werd door het Integraal Kankercentrum Noord (IKN) op geleide van de Moertel studie van 1990 een gerandomiseerde fase III studie geïnitieerd naar de waarde van de toevoeging van Leucovorin aan de combinatie van 5-FU/Levamisol. In de IKN-studie werden patiënten gerekruteerd die een curatieve resectie (vanaf 15 cm van de anus tot en met het coecum (overgang van dikke darm naar dunne darm)) hadden ondergaan van een histologisch vastgesteld Dukes' C coloncarcinoom. De resultaten 3 jaar na randomisatie geven aan dat beide behandelingen redelijk verdraagbaar zijn en dat de Leucovorin groep een tendens geeft tot betere resultaten (IKN, 1996). Echter, ondanks alle voordelen van zowel Levamisol plus 5-FU, als Leucovorin plus 5-FU, zijn

beide behandelingen geassocieerd met significante toxiciteit en bijwerkingen. De behandeling met leukovorin krijgt tegenwoordig de voorkeur boven die met Levamisol omdat deze minder toxisch lijkt te zijn en omdat de behandelingsduur maar een half jaar is voor Leucovorin, terwijl die voor Levamisol een jaar bedraagt. In Nederland is inmiddels voor patiënten met Dukes' C coloncarcinoom een adjuvante therapie met 5-FU en Leucovorin als nabehandeling de standaard.

Verder onderzoek moet geschieden bij de groep patiënten met een coloncarcinoom met negatieve klierstatus (Dukes' B). Adjuvante therapie helpt, maar parameters moeten worden ontwikkeld om overbehandeling te voorkomen.

Voor rectumcarcinomen is de winst (nog) te beperkt om 5-FU met Leucovorin als standaardbehandeling te adviseren. Er wordt onderzoek gedaan naar chemotherapie bij rectumcarcinomen. Chemotherapie zal waarschijnlijk een rol gaan spelen bij T3 -en T4 rectumcarcinomen, maar hier bestaat nog geen standaard voor.

Bij het zoeken naar verbetering van de behandelingsresultaten voor colorectale carcinomen is gezocht naar combinaties van chemo- en radiotherapie omdat deze elkaar lijken te potentiëren. De combinatie van radiotherapie en 5-FU is de meest voorkomende vorm van chemo-radiatie bij colorectale tumoren. Hierbij dient onderscheid gemaakt te worden in chemo-radiatie postoperatief, of preoperatief in de verwachting meer locale excisies, meer sfincter-sparende procedures, of meer conversie van niet-resectabele naar resectabele (chirurgische te verwijderen) tumoren te verkrijgen. Al in 1958 toonden Heidelberg et al. aan dat 5-FU met radiotherapie leidde tot regressie van bepaalde getransplanteerde dier tumoren (Heidelberg et al., 1958). In 1969 rapporteerden Moertel et al. een overlevingsvoordeel bij patiënten met lokaal gastrointestinale maligniteiten behandeld met een combinatie van 5-FU en radiotherapie vergeleken met patiënten die alleen met radiotherapie behandeld werden (Moertel et al., 1969). In een studie van de North Central Cancer Treatment Group is bij het geven van post-operatieve adjuvante chemotherapie gecombineerd met bekkenbestraling bij rectumcarcinomen, een 29% toename in overall-overleving gevonden in vergelijking met postoperatieve radiotherapie alleen (Krook et al., 1991). In studies van Grann en Minsky werd bij een behandeling van pre-operatieve radiotherapie gecombineerd met Leucovorin en 5-FU bij rectumcarcinoompatiënten in een aantal gevallen zelfs geen tumor meer gevonden in het resectiepreparaat of was er sprake van een vermindering van de lymfkliermetastasering (Grann et al., 1997; Minsky et al., 1997). Een andere gerandomiseerde trial toonde dat de combinatie van radio -en chemotherapie superieur was aan chirurgie alleen bij het rectumcarcinoom, maar dat de combinatie wel meer toxisch was en veel bijwerkingen gaf (Thomas et al., 1986). Paty et al. beschreven dat de combinatie chemotherapie en radiotherapie na een sfinctersparende procedure tot ernstige morbiditeit kan leiden (Paty et al., 1994). In de Verenigde Staten is men van mening dat alle patiënten met een Dukes' B of C rectumcarcinoom postoperatieve chemo-radiatie zouden moeten krijgen (NCI, 1991). In Nederland is er nog geen standaard voor chemo-radiatie. De Nederlandse DCRC-groep (Dutch Colorectal Cancer Group) heeft besloten een studie te doen in samenwerking met Zweden naar de waarde van pre-operatieve chemo-radiotherapie bij ver voortgeschreden rectumcarcinomen.

Voor coloncarcinomen is de gecombineerde behandeling van radiotherapie met 5-FU maar in beperkte mate effectief gebleken. In tegenstelling tot het rectumcarcinoom, blijft

het gebruik van radiotherapie bij het coloncarcinoom experimenteel (Minsky, 1995).

Er zijn positieve resultaten beschreven van de behandeling met post-operatieve portale infusie (Liver Infusion Meta-analysis Group, 1997; Nitti et al., 1997). Het lijkt echter niet nuttig deze behandeling als routinematige behandeling in te voeren, omdat de positieve resultaten klein zijn.

Immunotherapie

Riethmuller beschreef als eerste een gunstig effect van een monoclaal antilichaam 17-1A, gebruikt als immunotherapeuticum in de adjuvante situatie, bij het Dukes' C coloncarcinoom. In de immunotherapie groep was na 5 jaar 36% van de patiënten overleden, vergeleken met significant meer patiënten (51%) in de niet nabehandelde groep (Riethmuller et al., 1994). Vermorken heeft op de ASCO in 1996 een eerste voorzichtige conclusie getrokken uit zijn gerandomiseerde studie, betreffende de actieve specifieke immunotherapie. Er is een trend ten gunste van de behandelde groep. Er kan echter nog niet gesproken worden van standaardbehandeling aangezien de eindresultaten nog niet bekend zijn (Vermorken ASCO, 1996). Geen enkele vorm van immunotherapie kan nog als standaardbehandeling worden beschouwd.

Met zowel chemotherapie als immunotherapie kan dus in de adjuvant situatie een verbetering in overleving bereikt worden bij Dukes' C colontumoren. Medio 1995 is in Nederland de PANOREX-studie gestart, een internationale, prospectief gerandomiseerde adjuvant fase III studie, met als primair doel te onderzoeken of PANOREX (17-1A monoclaal antilichaam) + 5-FU + Leucovorin een betere overleving geeft dan 5-FU + Leucovorin alleen bij het primaire Dukes' C coloncarcinoom. Als secundair doel wordt de overleving van PANOREX alleen versus 5-FU + Leucovorin onderzocht, en worden ziektevrije periode, ziektevrije overleving, veiligheid, kwaliteit van leven, en gebruik van medische middelen in de 3 groepen vergeleken.

2.2.4 De waarde van follow-up bij colorectaal carcinomen

De resultaten van de behandeling van patiënten met colorectaal carcinoom zijn verre van optimaal. Pogingen om deze resultaten te verbeteren zijn ondernomen op drie verschillende wijzen: middels vroege detectie door screening, betere primaire behandeling, en vroege detectie van tumorrecidieven door follow-up.

Follow-up bestaat dan doorgaans uit maandelijks tot drie-maandelijks controle direct na operatie, die via halfjaarlijkse controle overgaat in uiteindelijk een jaarlijkse controle tot maximaal 5 à 10 jaar na operatie. Bij iedere controle wordt volgens schema een combinatie van biochemische, endoscopische en radiologische diagnostiek verricht, die ten doel heeft recidieven zo mogelijk in het preklinische stadium te ontdekken, in de hoop daardoor de behandelingsresultaten van recidieven te verbeteren.

Op het oog lijkt het een plausibele redenering te verwachten dat agressieve follow-up vroeg-detectie van asymptomatische recidieven geeft, met daardoor meer kans op in opzet curatieve resectie, en betere verwachte (kwaliteitsgecorrigeerde) overleving. Er zijn echter ook nadelen aan follow-up verbonden: zo geeft vroegdetectie zonder mogelijkheid van curatie alleen verlies, en heeft een metastasectomie (verwijdering van meta-

stasen) natuurlijk ook zijn eigen morbiditeit en mortaliteit. Voor de realisatie van de potentiële winst van follow-up moet aan een groot aantal voorwaarden worden voldaan (Kievit & Bruinvels, 1995):

- tenminste een deel van de metastasen moet zodanig beperkt zijn dat in opzet curatieve behandeling mogelijk is;
- het omslagpunt van curabiliteit naar incurabiliteit moet liggen in de preklinische (asymptomatische) fase;
- de schade door vroegere detectie van incurabiliteit moet beperkt zijn;
- in geval van heropparatie moeten de voordelen (curatie in enkele gevallen) opwegen tegen de nadelen (morbiditeit en mortaliteit);
- de kosten van follow-up moeten gerechtvaardigd worden door de netto effecten (curatiewinst - (morbiditeit + mortaliteit)).

Tot dusverre blijkt uit de literatuur dat slechts zelden aan al deze voorwaarden wordt voldaan. Daarvoor lijken twee belangrijke redenen te bestaan.

In de eerste plaats zijn de meeste recidieven een uiting of voorbode van een (al dan niet detecteerbare) diffuse metastasering. De operabiliteit van recidieven varieert van 10 tot 50%. Voor de meest gunstige recidief-locatie (de lever) wordt een resectie-percentagte gemeld van 20%, met een vijfjaarsoverleving van eveneens 20%. Dit betekent dat bij niet meer dan één op de 25 patiënten controle op termijn wordt gerealiseerd; het werkelijke curatie-percentagte ligt nog aanzienlijk ongunstiger. In een recente -overigens zeer positivistische- publicatie van Bergamashi en Arnaud bleek slechts 2 van de 322 patiënten (0,6%) mogelijk gecureerd door follow-up (Bergamashi & Arnaud, 1996).

In de tweede plaats hebben de meeste tests een zodanig matige sensitiviteit en/of specificiteit, dat zowel fout-negatieve als fout-positieve test-uitslagen veelvuldig voorkomen. Eén en ander wordt geïllustreerd door de voorlopige resultaten van een kwantitatieve literatuur-analyse van Bruinvels en Kievit (zie tabel 2.2).

Het gevolg van dit alles is dat de tot nu toe gepubliceerde vergelijkende studies geen voordelen van follow-up opleveren, zoals aangegeven in de meta-analyse van niet-gerandomiseerde studies van Bruinvels et al., die als maat voor de effectiviteit kan worden gezien (Bruinvels et al., 1994). Studies aangaande de efficacy van follow-up (latere

Tabel 2.2: Sensitiviteit, specificiteit en Youden-index voor verschillende testen voor het ontdekken van recidieven tijdens de follow-up van patiënten behandeld voor dikke darm- of endeldarmkanker.

Test	Sensitiviteit	Specificiteit	Youden-Index ^a
Alkalische Fosfatase	0.30	0.92	0.22
Bilirubine	0.08	0.98	0.06
CEA	0.68	0.85	0.53
gamma-GT	0.19	0.86	0.05
SGPT	0.08	0.95	0.03
Hemocult	0.17	0.94	0.11
Echo (lever)	0.58	0.97	0.55
CT(lever)	0.69	0.94	0.63
MRI (lever)	0.43-0.91	0.94	0.37-0.85 (0.59)

a) Youden-index = sensitiviteit + specificiteit - 1

wel gerandomiseerde studies, al dan niet gepubliceerd) laten een vergelijkbaar bedroevend beeld zien. De Deense studie van Kronborg en de Zweedse studie van Ohlsson vergeleken intensieve follow-up met geen follow-up; beiden gaven geen verschil in overleving (Kronborg et al., 1980; Ohlsson et al., 1995). Northover in Engeland analyseerde in een zeer elegante studie de waarde van CEA (middels randomisatie voor CEA inzicht, versus blinding voor CEA, in geval van een afwijkend test-resultaat) en vond een 'leadtime' van 1 jaar, zonder verschil in overleving (Northover et al., 1994). Momenteel zijn in Europa (EORTC) en USA (VA-hospitals) voorbereidingen gaande voor een grote trial van intensieve follow-up versus geen follow-up. Aangaande de zin, en met name de kosten-effectiviteit, van dergelijke trials van intensieve versus geen follow-up, kunnen vraagtekens geplaatst worden.

Een andere benadering is reeds enige jaren gaande in een Leids-Rotterdams ontwikkelingsgeneeskunde project OG91/051, waar een groep onderzoekers onder leiding van Kievit, Van de Velde, Habbema en Van Hout langs modelmatige weg tracht uit te vinden van welk follow-up scenario in principe de meest gunstige opbrengst verwacht mag worden. Op basis van een zeer uitgebreide literatuur analyse, en van analyse van drie databestanden uit Leiden en Erlangen, werden kosten-effectiviteits analyses verricht met behulp van een tweetal computersimulatie modellen. Beide modellen (een microsimulatie-model geschreven in Pascal, en een 1e orde Monte Carlo-Markov model in DATA 3.0) geven zowel het natuurlijk beloop van colorectaal carcinoom weer, als de mogelijk impact van follow-up en herbehandeling. In de berekeningen die tot dusverre zijn gedaan wordt zelfs met zorgvuldig samengestelde follow-up scenario's geen overall voordeel van follow-up gevonden. De resultaten van meer gedetailleerde sub-groep analyses (specifieke follow-up scenario's bij subgroepen van patiënten) worden nog onderzocht.

Concluderend is de aanwezige informatie aangaande zowel de efficacy, de effectiviteit als de kosten-effectiviteit van follow-up teleurstellend. Een positieve verwachting aangaande de waarde van follow-up wordt meer bepaald door 'wishfull thinking' van de beoordelaar, dan door de 'available evidence'.

2.3 Toekomstige ontwikkelingen

Nieuwe therapeutische strategieën worden onderzocht om patiënten met metastasen van een colorectaal carcinoom die niet te resereren zijn en waarvoor geen conventionele therapie beschikbaar is, een kans te geven op een langere overleving met behoud van goede kwaliteit van leven. Specifieke immunotherapie middels peptide-vaccinatie kan misschien zo'n kans bieden. Binnenkort gaat een fase I/II klinische trial van start met een nieuw vaccin (het ALVAC-hp53 vaccin) voor patiënten met colorectale kanker die niet op conventionele therapie hebben gereageerd (chirurgie met of zonder chemotherapie) en die een gemetastaseerde ziekte hebben, met het doel om een immuunrespons tegen kankercellen te induceren of te versterken. De eerste doelstelling is het testen van de veiligheid en tolerantie van het ALVAC-hp53 wt vaccin. De tweede doelstelling is het evalueren van de geïnduceerde immunologische reacties en de anti-tumor effecten.

Een nieuwe ontwikkeling betreft het moleculair biologisch onderzoek van faeces naar voor colorectale kanker specifieke genetische veranderingen. Faeces wordt hierbij

onderzocht op de aanwezigheid van de oncogenen Ras en p53. Het onderzoek hiernaar verkeert nog in een experimenteel stadium, maar zal misschien tot een nieuwe screenings-techniek kunnen leiden (Sidransky et al., 1992).

De verspreiding van kankercellen vereist verscheidene interacties van tumorcellen met extracellulaire matrix-componenten, adhesiemolekules, proteolytische enzymen en proliferatie-factoren. In verschillende studies is geprobeerd prognostische (immunohistochemische) markers te vinden die een functie hebben bij de verscheidene interacties, om hun expressie te relateren aan tumor-progressie en potentiële kwaadaardigheid. Verder onderzoek is nodig om hierover een definitief oordeel te geven. Een belangrijke reden om met dit onderzoek verder te gaan is dat het vinden en het gebruik van tumor-markers kostenbesparend kan werken omdat hiermee selectie van patiënten kan plaatsvinden voor specifieke behandelingsstrategieën.

2.4 Beschouwing

Door de toenemende incidentie van colorectale nieuwvormingen wordt diagnostiek en behandeling van het colorectaal carcinoom in Nederland een steeds groter probleem voor de gezondheidszorg. Gezocht moet worden naar aangrijppingspunten voor te behalen gezondheidswinst en kwaliteit van zorg.

Er wordt al veel aan samenwerking gedaan ter verbetering van diagnostiek en behandeling van colorectale tumoren. Op nationaal niveau is er de Dutch Colorectal Cancer Group, de Nederlandse Werkgroep Gastro-Enterologische (GE)-tumoren en de Integrale Kankercentra-werkgroepen. Registratie van patiënten met dikke-darmkanker vindt plaats door de NKR. Geldelijke steun aan en coördinatie van onderzoek loopt ook via de Integrale Kankercentra en via de NKB die enkele studies financiert. Op internationaal niveau is er onder andere contact met de EORTC-GE groep (European Organization for Research and Treatment of Cancer) en met de Research School of Medicine Centre for Cancer Research te Leeds, Engeland.

De NKR registreert momenteel het aantal patiënten met dikke-darmkanker en het aantal patiënten dat hieraan overlijdt. Dit gebeurt achteraf en geeft beperkte informatie. In de toekomst zal de registratie als instrument kunnen worden gebruikt ter kwaliteitsverbetering door meer gegevens te registreren, waaronder pathologische gegevens (TNM-classificatie), lokaal recidiefpercentages, follow-up etc.

Over de waarde van, en mogelijkheden voor screening is het laatste woord nog niet gesproken. Wat de endoscopische screening betreft, geldt dat dit kosten-effectief moet gebeuren. Dit houdt in dat het niet te frequent moet plaatsvinden, de scopieën initieel niet door specialisten verricht moeten worden omdat dit tot hogere kosten leidt, en dat er een specifieke doelgroep bepaald moet worden. Om een objectief oordeel te kunnen geven over de praktische uitvoerbaarheid van endoscopisch bevolkingsonderzoek op colorectaal carcinoom in Nederland, is het noodzakelijk een kosten-effectiviteits studie uit te voeren, waarbij zeker rekening gehouden moet worden met psycho-sociale factoren (waaronder de acceptatiegraad). Wat betreft de andere screeningsmogelijkheden, waaronder onderzoek naar occult bloedverlies in de faeces, met name als toegangsmiddel voor een scopie, en het gebruik van moleculair biologische markers (Ras, p53) in de

faeces, zal verder onderzoek de bruikbaarheid ervan moeten bewijzen.

In Nederland is consensus bereikt over de standaardisatie van chirurgie, pathologie en radiotherapie bij de behandeling van het rectumcarcinoom, en over de standaardisatie van chemotherapie bij het Dukes' C coloncarcinoom. In de TME-studie is er afstemming van chirurgie (via de Dutch ColoRectal Cancer Group), pathologie (met behulp van de methode van Quirke) en radiotherapie (pre-operatieve in plaats van post-operatieve radiotherapie) bereikt. De vraag rijst of de standaardisatie overal wordt doorgevoerd. Hierbij is controle met behulp van consultants voor het waarborgen van kwaliteitszorg belangrijk, met name wat betreft de chirurgische behandeling, de TME, omdat met deze techniek een veel lager lokaal recidief percentage behaald kan worden. Het is belangrijk dat chirurgen elkaar opvoeden en met elkaar opereren. Ook de feedback van de ene specialist naar de andere is van veel waarde; b.v. de patholoog die de chirurg wijst op het irradicaal zijn van een resectie. Waar chemo-, radio-, en immunotherapie verbetering geven van een paar procent voor wat betreft lokaal recidief en overleving, lijkt de gestandaardiseerde, kwaliteitsgecontroleerde chirurgie (TME) veel meer verbetering te kunnen geven.

Het is heden echter onmogelijk te corrigeren daar waar buiten de standaard wordt behandeld; certificering van ziekenhuizen valt hierbij ernstig te overwegen. De naleving van de standaardisatie kan in de toekomst via de Integrale Kankercentra-structuur plaatsvinden. Verder is het belangrijk om bij de behandeling van het rectumcarcinoom een goede infrastructuur op te zetten met gespecialiseerde centra en units van samenwerkende specialismen. Het is gewenst om de behandeling van met name grotere tumoren, lokaal voortgeschreden tumoren, en lokaal recidieven te concentreren in centra waar voor deze vaak meer moeilijke vormen van chirurgie kennis opgedaan kan worden. Wat betreft de gespecialiseerde chirurg geldt dat het totaal aantal operaties per jaar er niet toe doet, maar dat er wel een minimaal aantal nodig is om expertise te behouden.

Bij het toepassen van systemische behandelingen is het belangrijk om zich te richten op selectie van patiëntgroepen die hier voordeel bij hebben, en hierbij m.n. ook te letten op het aantal Quality Adjusted Life Years (QALY's). Verder onderzoek moet geschieden bij de groep patiënten met een negatieve klierstatus (Dukes' B). Adjuvante therapie helpt, maar parameters moeten worden ontwikkeld om overbehandeling te voorkomen.

Geconcludeerd kan worden dat de aanwezige informatie aangaande zowel de efficacy, de effectiviteit als de kosten-effectiviteit van follow-up teleurstellend is. Wat betreft de follow-up die gedaan wordt is het belangrijk om kosten-effectief met de beschikbare middelen om te gaan. De follow-up wordt in de verschillende Integrale Kankercentra op elkaar afgestemd. Dit wordt bereikt met behulp van de Nationale Werkgroep GE-tumoren.

Voor wat betreft de ontwikkelingen in de toekomst wordt er veel verwacht van de specifieke immunotherapie (o.a. peptide-vaccinatie), terwijl de rol van genterapie als therapie beperkt is. Momenteel lijkt het gebruik van tumormarkers voor prognostische doeleinden weinig zinvol, maar verder onderzoek is nodig om hierover een definitief oordeel te geven. Het gebruik van tumormarkers kan kostenbesparend werken omdat hiermee selectie van patiënten kan plaatsvinden voor specifieke behandelingsstrategieën.

Concluderend kan gezegd worden dat belangrijke ontwikkelingen in de toekomst zullen

zijn: de screening middels scopie met als mogelijke ingangen het onderzoek op occult bloedverlies in de faeces, en het gebruik van specifieke moleculaire biologische markers in de faeces. Een andere belangrijke ontwikkeling zal de kwaliteitscontrole met betrekking tot de gestandaardiseerde chirurgie zijn, waarbij men zich moet afvragen hoe deze inhoudelijk moet worden ingevuld. Men zal moeten bepalen in welke ziekenhuizen deze gespecialiseerde behandelingen wel of niet toegepast mogen worden, en besluiten wat er met klinieken gebeurt als er niet aan de kwaliteitseisen voldaan wordt.

Literatuur

- Adam I, Mohamdee M, Martin I, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 707-711.
- AZL. Radiologische Algoritmen. Leiden: Academisch Ziekenhuis Leiden, 1996.
- Bergamaschi R, Arnaud JP. Routine compared with nonscheduled follow-up of patients with "curative" surgery for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 464-469.
- Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, Houwelingen HC van, Habbema JD, Velde CJ van de. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174-182.
- Damhuis RAM, Wiggers T, Wereldsma JCJ. Association between age and local recurrence of rectal cancer: results from a retrospective study of 902 patients. *Int J Colorect Dis* 1997; 12: 235-239.
- Enker W. Potency, cure, and local control in the operative treatment of rectal cancer. *Arch Surg* 1992; 127: 1396-1402.
- Gerard A, Buyse M, Nordlinger B. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988; 208: 606-614.
- Grann A, Minsky BD, Cohen AM et al. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 515-522.
- Granqvist S, Karlsson T. Postoperative follow-up of patients with colorectal carcinoma by colonoscopy. *Eur J Surg* 1992; 158: 307-312.
- Gupta TP, Jaszewski R, Luk GD. Efficacy of screening flexible sigmoidoscopy for colorectal neoplasia in asymptomatic subjects. *Am J Med* 1989; 86: 547-550.
- Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, et al. Randomized trial of faecal-occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-1477.
- Hart W. Verminderde sterfte door colorectaal carcinoom dankzij screening op occult bloedverlies in de faeces. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 444.
- Heald RJ, Karanjia ND. Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 1992; 16: 848-857.
- Heidelberger C, Griesbach L, Montag BJ, et al. Studies on fluorinated pyrimidines. II. Effects on transplanted tumors. *Cancer Res* 1958; 18: 305-317.
- Hermanek P, Hohenberger W. The importance of volume in colorectal cancer surgery. *Eur J Surg Onc* 1996; 22: 213-215.
- Hixson LJ, Fennerty MB, Sampler RE, McGee D, Garewal H. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1769-1772.
- Hixson L, Fennerty M, Sampliner R, et al. Prospective blinded trial of the colonoscopic miss-rate of large colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 125-127.
- IKN. Interim resultaten van de IKN colon trial: Adjuvante behandeling 5FU/Levamisol vs Leucovorin/5FU/Levamisol bij het Dukes' C coloncarcinoom. Adjuvant therapie bij colorectaal carcinoom. Op weg naar consensus, 18-19 december 1996; Besproken tijdens de bijeenkomst van de Vereniging van Nederlandse Oncologen te Amsterdam op 13 september 1996.
- IKW-project: Het lokaal recidief van het rectumcarcinoom in de IKW-regio 1988-1992. 1997 (niet gepubliceerd).
- IKW-project. Het lokaal recidief percentage van het rectumcarcinoom in de IKW-regio 1988-1992. Tussentijdse rapportage 1996 (niet gepubliceerd).
- International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939-944.

- Kievit J, Bruinvels DJ. Detection of recurrence after surgery for colorectal cancer. *Eur J cancer* 1995; 31A: 1222-1225.
- Knol HP, Hanssens PE, Rutten HJ, et al. Effect of radiation therapy alone or in combination with surgery and/or chemotherapy on tumor and symptom control of recurrent rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 43-49.
- Kronborg O, Ostergaard A. Evaluation of the barium-enema examination and colonoscopy in diagnosis of colonic cancer. *Dis Colon Rectum* 1975; 18: 674-677.
- Kronborg O, Fenger C, Deichgraber E, Hanson L. Follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Design of a randomized study. *Scand J Gastroenterol* 1980; 149 (Suppl.): 159-162.
- Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomized study of screening for colorectal cancer with faecal-occult blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-1471.
- Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715.
- Kubben FJGM, Griffioen G, Hameeteman W, Stockbrugger RW, Lamers CBHW. Screening for colorectal neoplasia among elderly individuals among the general population in the Netherlands. 1997 (niet gepubliceerd).
- Lashner B, Silverstein M. Evaluation and therapy of the patient with fecal occult blood loss: a decision analysis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1088-1095.
- Lieberman D, Smith F. Screening for colon malignancy with colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 946-951.
- Liver Infusion Meta-analysis Group. Portal vein chemotherapy for colorectal cancer: a meta-analysis of 4000 patients in 10 studies. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:497-505.
- Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996a; 348: 1605-1610.
- Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet* 1996b; 348: 1610-1614.
- Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992; 10: 79-84.
- Minsky BD. Adjuvant radiation therapy for colon cancer. *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 407-414.
- Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 289-295.
- Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-FU and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; ii: 865-867.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonalds JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-358.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonalds JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321-326.
- Mollen RMHG, Damhuis RAM, Coebergh JWW. Local recurrence and survival in patients with rectal cancer, diagnosed 1981-86: a community hospital based study in the south east Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 20-23.
- NACCP studiegroep. Interimanalyse NACCP studie, november 1996. Adjuvant therapie bij colorectaal carcinoom. Op weg naar consensus, 24-28 december 1996 (niet gepubliceerd).
- NCI: Clinical announcement: Adjuvant therapy for rectal cancer. March 14, 1991.
- Nitti D, Wils J, Sahnoud T, et al. Final results of a phase III clinical trial on adjuvant intraportal infusion with heparin and 5 fluorouracil (5 FU) in resectable colon cancer (EORTC GITCCG 1983-1987). *Eur J Cancer* 1997; 33: 1209-1215.
- Northover J, Houghton J, Lennon T. CEA to detect recurrence of colon cancer [Letter]. *JAMA* 1994; 272: 31.
- O'Connell M, Mailliard J, MacDonald J, et al. An intergroup trial of intensive course 5-FU and low dose leucovorin as surgical adjuvant therapy for high-risk colon cancer. *Proceedings of ASCO* 1993; 12: 190. Orlando: American Society of Clinical Oncology, 29-th annual meeting, may 16-18, 1993.
- Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619-626.
- Pahlman L, Glimelius B. Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1984; 150: 331-335.
- Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg* 1990; 211: 187-195.

- Paty PB, Enker WE, Cohen AM, Minsky BD, Friedlander-Klar H. Long-term functional results of colo-anal anastomosis for rectal cancer. *Am J Surg* 1994; 167: 90-94.
- Quirke P, Dixon MF, Durdey P, Williams NS. Local recurrence of rectal cancer due to inadequate surgical resection. *Lancet* 1986; ii: 996-999.
- Riethmuller G, Schneider-Gadicke E, Schlimok G, et al. Randomised trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma. *Lancet* 1994; 343: 1177-1183.
- Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, et al. Identification of Ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992; 256: 102-105.
- Steele RJC. The influence of surgeon case volume on outcome in site-specific cancer surgery. *Eur J Surg Onc* 1996; 22: 211-213.
- Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal cancer: A randomized trial. *Cancer* 1990; 66: 49-55.
- Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Onc* 1996; 5: 423-430.
- Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987.
- Thomas PRM, Lindblad AS, Stablein DM. Toxicity associated with adjuvant postoperative therapy for adenocarcinoma of the rectum. *Cancer* 1986; 57: 1130-1134.
- Treurniet-Donker AD, Putten WLJ van, Wereldsma JCL, et al. Post-operative radiation therapy for rectal cancer. *Cancer* 1991; 67: 2042-2048.
- Vatn MH, Stalsberg H. The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo: An autopsy study. *Cancer* 1982; 49: 819-825.
- Vermorken JB, Claessen AME, Gall HE. Randomized phase III trial of active specific immunotherapy (ASI) versus control in patients with Dukes' B2, 'B3 or C coloncancer. Proceedings of ASCO 1996; 15: 201. 32-nd annual meeting, may 18-21, 1996, Philadelphia. American Society of Clinical Oncology.
- Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ (eds.). Incidence of cancer in the Netherlands 1992. Utrecht: SIG Health Care Information, 1995.
- Wagner JL. The cost effectiveness of colon rectal cancer screening in average-risk adults. In: Young G, Levin B (eds.). Prevention and early detection of colon-rectal cancer, 1996. London: Saunders, 1996.
- Wheeler WE, Wilson SL, Kurncz J, Flamigan J, Rattliff D, Scott-Connen C. Flexible sigmoidoscopy screening for asymptomatic colorectal disease in patients with and without inguinal hernia. *South Med J* 1991; 84: 876-878.
- Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, et al. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg* 1988; 75: 409-415.
- Winawer SJ, Zauber AG, Nah Ho M, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981.
- Wolmark N, Rockette H, Fischer B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11:1879-1887.

3 SUIKERZIEKTE

G.D. Valk, J.Th.M. van Eijk, R.J. Heine

3.1 Inleiding

Vanwege verschillen in etiologie en pathogenese zijn er bij suikerziekte (diabetes mellitus) twee typen te onderscheiden. In de eerste plaats type 1 diabetes mellitus. Dit type ontstaat vaak op jonge leeftijd en wordt veroorzaakt door een absoluut tekort aan insuline door destructie van de β -cellen van de eilandjes van Langerhans in het pancreas. In de tweede plaats type 2 diabetes mellitus. Type 2 diabetes mellitus ontstaat vaak na het veertigste levensjaar en wordt zowel door verminderde gevoeligheid voor het effect van insuline (insuline resistentie) als verminderde afgifte van insuline op een glucoseprikkel veroorzaakt. Naast genoemde verschillen tussen type 1 en 2 zijn er ook grote overeenkomsten, namelijk in het ontstaan en beloop van de chronische complicaties.

In dit hoofdstuk over de effecten van zorg bij diabetes mellitus zal, waar dat relevant is, het onderscheid tussen type 1 en 2 worden aangegeven. In *paragraaf 3.1.1* wordt de methode beschreven die gehanteerd werd om de gegevens over de effecten van zorg te verzamelen. In *paragraaf 3.1.2* komen de prevalentie en incidentie van diabetes mellitus in Nederland aan de orde. Vervolgens komen de etiologie, pathogenese en risicofactoren aan de orde (*paragraaf 3.1.3*). In de daaropvolgende *paragraaf (3.1.4)* worden de gevolgen (uitkomsten) van diabetes mellitus besproken. Op grond hiervan wordt duidelijk waarom complicaties van diabetes mellitus voorkomen moeten worden. Door de bespreking van prognostische factoren worden de aangrijpingspunten voor de preventie van complicaties duidelijk. *Paragraaf 3.2* gaat in op de beoordeling van het proces van zorg en de uitkomsten. In *paragraaf 3.2.1* wordt eerst nagegaan welke maten gebruikt kunnen worden voor het beoordelen van het proces van zorg en de uitkomsten, respectievelijk procesindicatoren en intermediaire uitkomstmaten. Vervolgens volgt in *paragraaf 3.2.2* de beoordeling van de fasen in het proces van zorg. Van deze fasen wordt eerst nagegaan of patiënten tijdig met de gezondheidszorg in contact komen. Vervolgens komen de fasen van het proces van zorg na het eerste contact aan de orde (diagnostiek en behandeling). Hierbij wordt nagegaan hoe de diagnostische fase zou moeten verlopen. Daarna komt de werkzaamheid van verschillende zorginterventies die aangrijpen op de besproken prognostische factoren aan de orde. Hierbij wordt nagegaan hoe werkzaam deze zorginterventies zijn. In de paragrafen over kwaliteit van zorg en doeltreffendheid wordt besproken hoeveel gezondheidswinst in de praktijk nog behaald kan worden en welke knelpunten er zijn in de fasen na het eerste contact. Dit gebeurt mede aan de hand van de besproken intermediaire uitkomstmaten en procesindicatoren. Als laatste knelpunt in het proces van zorg wordt de therapie-ontrouw besproken. Resumerend worden de knelpunten in de zorg nog eens opgesomd (*paragraaf 3.3*) en worden aanbevelingen voor de diabeteszorg in de toekomst gegeven (*paragraaf 3.4*).

3.1.1 Methode

De keuze van de te bespreken zorginterventies voor zowel type 1 diabetes mellitus als type 2 diabetes mellitus is gemaakt op basis van de huidige zorg zoals die in de dagelijkse praktijk wordt geleverd. Wat betreft de zorginterventies met betrekking tot de chronische complicaties die op kunnen treden bij diabetes mellitus, is deze keuze gemaakt op basis van de door het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) gepubliceerde richtlijnen voor de zorg voor type 2 diabetes mellitus patiënten (NHG, 1989)

Gegevens over de werkzaamheid van de verschillende zorginterventies, die worden beschreven in *paragraaf 3.2.2* 'norm voor toepassen van zorginterventies: werkzaamheid', werden via verschillende invalshoeken opgespoord. De belangrijkste bronnen waren meta-analyses, systematische overzichtsartikelen en artikelen over gerandomiseerde klinische trials. Daartoe werd overlegd met inhoudsdeskundigen en gezocht in de 'Cochrane database van systematic reviews'. Voorzover deze zoekstrategieën onvoldoende materiaal opleverden, werd bovendien een search, die beperkt werd tot de recente diabetesliteratuur, uitgevoerd (1992-heden).

Over de doeltreffendheid van de zorginterventies bleken geen literatuurgegevens beschikbaar. Daarom is voor dit onderdeel van het rapport gebruik gemaakt van (nog) niet gepubliceerde resultaten van evaluatie van ingevoerde zorgmodellen voor de behandeling van type 2 diabetes mellitus patiënten in de eerste lijn in Nederland. Voor een actueel overzicht van de literatuur over 'kwaliteit van zorg' werd eveneens een literatuursearch verricht (1992-heden). Met het oog op de toegenomen kennis over diabetes mellitus in de laatste decennia, de consequenties hiervan voor de kwaliteit van zorg en omdat onderzoek naar kwaliteit van zorg pas in de jaren 90 in de belangstelling is gekomen, is deze search beperkt tot de laatste 5 jaar. Voor de 'state-of-the-art' van de therapietrouw werd onder meer gebruik gemaakt van een literatuurstudie van de Nationale Commissie Chronische Ziekten (NCCZ) en van een systematische overzichtsartikel van de Cochrane Collaboration.

3.1.2 Prevalentie en incidentie

Volgens huisartsenregistraties waren er in 1994 in Nederland circa 268.300 patiënten met diabetes mellitus (prevalentie) en waren er 37.500 die het krijgen (incidentie). In 1994 hadden 3149 personen als doodsoorzaak diabetes mellitus waardoor 34.500 verloren levensjaren optraden (zie *thema-rapport 1, deel B2, paragraaf 3.1* en *deel B1, paragraaf 3.1*). Er is een toename in de incidentie tussen 1980-1983 en 1990-1992, met name in de leeftijdsgroep 45-64 jaar (Ruwaard, 1996). In de leeftijd van 0-19 jaar is de prevalentie volgens huisartsenregistraties 0,08% (zie *thema-rapport 1, deel B2, paragraaf 3.1*).

Type 2 diabetes mellitus is een aandoening die veelal op een leeftijd boven de 40 jaar tot uiting komt. De prevalentie is sterk leeftijdsafhankelijk: ongeveer 2.5% bij de 50-54 jarigen toenemend tot \pm 17% bij de 70-75 jarigen in de algemene bevolking (Mooy et al., 1995). Belangrijk is het sluipende begin van de ziekte. Zo is berekend dat gemiddeld ongeveer 10 jaren verstrijken tussen het ontstaan van de ziekte en het vast-

stellen ervan (Harris et al., 1995). Dit verklaart het hoge percentage (50%) van personen met 'onbekende', dus ongediagnostiseerde diabetes in de algemene bevolking (Heine et al., 1996).

3.1.3 Etiologie, pathogenese en risico factoren

Type 1 diabetes mellitus

In de pathogenese van type 1 diabetes mellitus zijn een auto-immuun proces en omgevingsfactoren betrokken. Het HLA-systeem bepaalt de vatbaarheid voor het ontstaan van het immuun gemedieerd proces dat uiteindelijk resulteert in diabetes mellitus. Op het moment van de diagnose wordt bij 75% van de patiënten antistoffen tegen eilandjesstructuren gevonden. Er is een verhoogd voorkomen van HLA-weefseltypen DR₃ en DR₄. De rol van omgevingsfactoren is nog niet opgehelderd. Belangrijke kandidaat omgevingsfactoren zijn: virussen (bijvoorbeeld rubella), chemicaliën (nitrosaminen) en voedingsmiddelen (koemelkbestanddelen in plaats van borstvoeding).

Type 2 diabetes mellitus

Type 2 diabetes mellitus kent een heterogene etiologie, die nog grotendeels onopgehelderd is. Slechts bij een zeer klein percentage (<10%) van de totale diabetespopulatie kan de hyperglycaemie worden verklaard door genetische variaties van de insulinereceptor van de β -cel of van het mitochondriaal DNA. Bij de "gewone" vorm van type 2 diabetes mellitus is er sprake van een gestoorde β -cel functie en van insulineresistentie. Ondanks de vaak beschreven hyperinsulinemie als uiting van insulineresistentie, liggen stoornissen aan de insulinesecretiemechanismen ten grondslag aan de hyperglycaemie.

De belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van type 2 diabetes mellitus zijn het voorkomen van diabetes in de familie en overgewicht (Mooy et al., 1995). Erfelijkheid speelt bij type 2 diabetes mellitus een aanzienlijk grotere rol dan bij type 1 diabetes mellitus. Over de genetische component van type 2 diabetes mellitus is nog veel onopgehelderd. Overgewicht komt bij meer dan 80% van de patiënten met type 2 diabetes mellitus voor.

Overgewicht, en in het bijzonder centrale adipositas, is geassocieerd met het insulineresistentie syndroom. Dit syndroom is niet alleen belangrijk in de pathogenese van type 2 diabetes mellitus, maar wellicht zelfs nog in belangrijker mate betrokken bij het ontstaan van hart- en vaatziekten (zie *paragraaf 3.1.4*). Dit syndroom omvat verschillende factoren waarvan inmiddels het verband met atherosclerose is aangetoond. Deze zijn onder meer laag HDL-cholesterol, hypertriglyceridemie, kwalitatief veranderd LDL-cholesterol (kleiner en dener), hypertensie, gestoorde fibrinolyse en microalbuminurie.

Overige risicofactoren van type 2 diabetes mellitus zijn hoge leeftijd, weinig lichaamsbeweging, een lage sociale economische status en een etniciteit met een hoge diabetes mellitus prevalentie (bijvoorbeeld Hindoestanen).

3.1.4 Uitkomsten en prognostische factoren

De gevolgen (uitkomsten) van type 1 en type 2 diabetes mellitus voor patiënten, zoals de levensverwachting, kwaliteit van leven en het functioneren in het dagelijks leven, wordt bij beide typen vooral bepaald door het al dan niet optreden van chronische complicaties.

De chronische complicaties die in het beloop van de diabetes kunnen optreden zijn als volgt onder te verdelen: microangiopathie (met name nefropathie en retinopathie), neuropathie en macroangiopathie (hart- en vaatziekten).

Manifeste diabetische nefropathie ontwikkelt zich bij ongeveer 30% van de type 1 diabetes mellitus patiënten, bij type 2 wordt de cumulatieve incidentie geschat op 5-10% (Bilo, 1995). Gedurende de eerste 30 jaar van het bestaan van type 1 diabetes mellitus vormt terminaal nierlijden als gevolg van nefropathie de voornaamste doodsoorzaak. Bij patiënten met type 2 diabetes mellitus is terminaal nierlijden bij 10% de doodsoorzaak (Reitsma et al., 1995).

Verschijselen van retinopathie bleken, in een grote epidemiologische studie uitgevoerd in de USA, voor te komen in 25% van de type 1 diabetes mellitus patiënten na een diabetesduur van 5 jaar en in bijna 90% na 15 jaar. Van de patiënten met type 2 diabetes mellitus had na 5 jaar 30% en na 15 jaar 60% retinopathie (Klein et al., 1984a; Klein et al., 1984b).

Neuropathie is een aandoening die bij de patiënt tal van invaliderende klachten kan veroorzaken en is tevens een van de hoofdoorzaken van het ontstaan van de diabetische voet. Schattingen over de prevalentie van neuropathie bij diabetes mellitus patiënten lopen uiteen van 10 tot 100%, afhankelijk van de patiëntenpopulatie waarin is gemeten, de gebruikte meetmethode en de gehanteerde definitie van neuropathie (Ziegler et al., 1993).

Macroangiopathie (atherosclerotische vaatcomplicaties) is de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit onder zowel type 1 als type 2 diabetes mellitus patiënten. Atherosclerotische vaatcomplicaties manifesteren zich als aandoeningen van de coronairvaten, cerebrovasculaire structuren en perifere arteriën. Bij een ziekte duur langer dan 30 jaar zijn bij type 1 diabetes mellitus atherosclerotische vaatcomplicaties de voornaamste doodsoorzaak. Bij patiënten met type 2 diabetes mellitus is in ongeveer 75% van de gevallen de dood toe te schrijven aan atherosclerotische complicaties (Reitsma et al., 1995).

De belangrijkste prognostische factor voor het ontstaan van deze complicaties zijn de duur van de diabetes, hyperglycaemie en hypertensie (met name voor retinopathie en nefropathie). Het bestaan van een verband tussen glycaemische controle (controle van de concentratie glucose in het bloed) en microvasculaire complicaties bij type 2 diabetes mellitus patiënten is reeds aangetoond in enkele prospectieve observationele studies en in een kleine RCT. In deze RCT vertraagde intensieve glycaemische controle door middel van doseringsschema's met meerdere insuline toedieningen per dag, het ontstaan en de progressie van retinopathie, nefropathie en neuropathie (Ohkubo et al., 1995). Tevens wijst een recente prospectieve epidemiologische studie, uitgevoerd in de USA, erop dat glycaemische controle zowel in type 1 diabetes mellitus als in type 2 diabetes mellitus in gelijke mate gerelateerd is aan de incidentie en de progressie van microvasculaire complicaties (Klein et al. 1996). Het onomstotelijk bewijs werd voor type 1 diabetes mellitus

in 1993 geleverd door de uitkomsten van de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (DCCT research group, 1993). Dit onderzoek liet zien dat het handhaven van een goede glycaemische instelling bij personen met type 1 diabetes mellitus het optreden van complicaties aanzienlijk kan vertragen. Naast chronische hyperglycaemie draagt ook een verhoogde bloeddruk in belangrijke mate bij aan de progressie van bestaande retinopathie en nefropathie.

De belangrijkste prognostische factoren voor hart- en vaatziekten (macro-angiopathie) bij diabetes mellitus komen in sterke mate overeen met de bekende factoren bij personen zonder diabetes: roken, hypertensie, positieve familieanamnese en dyslipidemie. De aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren (dyslipidemie, hypertensie en roken) heeft echter een groter effect op het cardiovasculaire risico bij patiënten met diabetes dan bij personen zonder diabetes. Bij ruim 50% van alle diabetespatiënten zal in de loop van het leven een verhoogde bloeddruk optreden. Met name patiënten met (micro)albuminurie lopen extra risico op cardiovasculaire complicaties en terminale nierinsufficiëntie als er tevens sprake is van hypertensie.

Groot belang wordt toegekend aan het insulineresistentie syndroom dat vaak aan het optreden van type 2 diabetes mellitus voorafgaat, met als bekendste prognostische factoren hoog TG-gehalte, verlaagd HDL-cholesterol en hypertensie. De laatste tijd wordt onderkend dat ook andere factoren bij kunnen dragen aan het sterk verhoogde risico op hart- en vaatziekten. Dit zijn bijvoorbeeld gestoorde fibrinolyse, klein dens (atherogeen) LDL en microalbuminurie. Dit laatste kan ook beschouwd worden als een marker van reeds bestaande endotheeldysfunctie.

Bij het bestaan van een goede glycaemische instelling bij type 1 diabetes mellitus komen meestal geen afwijkingen van het vetspectrum voor.

3.2 Beoordeling van het proces van zorg en de uitkomsten

3.2.1 Beoordelingsmaten: procesindicatoren en intermediaire uitkomstmaten

De beoordeling van het proces van zorg kan geschieden aan de hand van zogenaamde procesindicatoren. De behaalde gezondheidswinst in de praktijk kan beoordeeld worden aan de hand van de uitkomsten sterfte, vertraging van het beloop en ontstaan van complicaties en kwaliteit van leven. Omdat de effecten van interventies pas na relatief lange tijd optreden, zijn intermediaire uitkomstmaten noodzakelijk.

Een goede glycaemische instelling vereist bij de vaak jonge type 1 diabetes mellitus patiënten een aangepast leef- en eetpatroon. Tevens is frequente zelfcontrole van belang, met inzicht van de patiënt in het mechanisme van zelfcontrole en zelfregulatie. De mate waarin aan deze zelfzorgvoorwaarden wordt voldaan, zijn belangrijke indicatoren voor de wijze waarop de patiënt met de ziekte omgaat, alsook voor de aangeboden educatie.

Bij de behandeling van type 2 diabetes mellitus patiënten wordt het volgen van de NHG-standaarden 'Diabetes Mellitus Type 2', 'Cholesterol' en 'Hypertensie' van groot

belang geacht en deze kunnen derhalve gebruikt worden als procesindicatoren (NHG, 1989; Konings et al., 1995). In het jaarlijks onderzoek naar chronische complicaties bij patiënten met diabetes mellitus zijn het oogheelkundige onderzoek, het onderzoek naar nefropathie, het onderzoek naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten, alsook het onderzoek naar polyneuropathie en de voetinspectie belangrijke procesindicatoren.

Een intermediaire uitkomst die in de dagelijkse praktijk als maat voor de glycaemische instelling van type 1 diabetes mellitus patiënten wordt gebruikt, is het HbA_{1c} gehalte. Bij type 2 diabetes mellitus patiënten wordt hiervoor nog vaak gebruik gemaakt van de nuchtere bloedglucose. Momenteel bestaat enige twijfel aan de waarde van de nuchtere bloedglucose als maat voor glycaemische instelling. Derhalve zal ook bij type 2 diabetes mellitus het HbA_{1c} gehalte als maat worden toegepast.

Bij zowel type 1 als type 2 diabetes mellitus patiënten zijn de intermediaire uitkomsten van de bloeddrukbehandeling en de behandeling van dyslipidemieën respectievelijk de jaarlijks gemeten bloeddruk en het cholesterol-, HDL-cholesterol- en triglyceriden-gehalte van het serum.

3.2.2 Beoordeling van de fasen in het proces van zorg

Contact met de gezondheidszorg

Het ontstaan van type 1 diabetes mellitus wordt gekenmerkt door de in het verloop van enige dagen tot weken optreden van toenemende dorst en polyurie. De patiënt vermagert en er is een neiging tot ketoacidose door een absoluut onvermogen tot insulineproductie. Dit beloop van type 1 diabetes mellitus is de reden dat vrijwel alle patiënten met type 1 diabetes mellitus in Nederland tijdig in contact komen met de gezondheidszorg.

Het ontstaan van type 2 diabetes mellitus kent een ander en latenter verloop dan type 1 diabetes mellitus. Als gevolg van het sluipende verloop, vaak met relatief weinig klachten, worden veel patiënten met type 2 diabetes mellitus in de algemene populatie pas in een laat stadium ontdekt. In een algemene Kaukasische populatie van 50 - 74 jaar uit Hoorn (N-H) was het percentage type 2 diabetes mellitus patiënten 8,3%. Van deze populatie was 3,6% al bekend met type 2 diabetes mellitus, dus meer dan de helft van de totale diabetespopulatie werd nu voor het eerst opgespoord (Mooy et al., 1995).

Fasen na het eerste contact met de gezondheidszorg

Norm voor diagnostiek

De diagnose diabetes mellitus wordt gesteld op basis van te hoge bloedglucose waarden. De WHO formuleerde hiervoor in 1985 de diagnostische criteria, waarbij uitgegaan is van de orale glucosetolerantietest (OGTT; het meten van de glucose concentratie in het bloed na inname van een bepaalde hoeveelheid glucose) (zie *tabel 3.1*)(Reitsma et al., 1995).

Tabel 3.1: Criteria voor de diagnose diabetes mellitus of 'gestoorde OGTT' op basis van de orale glucose-tolerantietest (OGTT) met 75 gram glucose (WHO).

	Bloed veneus	capillair	Plasma veneus	capillair
diabetes mellitus				
nuchter	≥ 6,7 mmol/l	≥ 6,7 mmol/l	≥ 7,8 mmol/l	≥ 7,8 mmol/l
2 uur na glucosetoediening	≥ 10 mmol/l	≥ 11,1 mmol/l	≥ 11,1 mmol/l	≥ 12,2 mmol/l
gestoorde OGTT				
nuchter	<6,7 mmol/l	<6,7 mmol/l	<7,8 mmol/l	<7,8 mmol/l
2 uur na glucosetoediening	6,7-10 mmol/l	7,8-11,1 mmol/l	7,8-11,1 mmol/l	8,9-12,2 mol/l

Recent heeft de American Diabetes Association (ADA) een voorstel gedaan om deze criteria bij te stellen. Bij deze nieuwe criteria is de sensitiviteit van de bepaling van de nuchtere plasmagluucose hoger geworden en op een vergelijkbaar niveau gekomen als dat van de 2 uren glucose tijdens de OGTT, omdat het afkappunt dat als maatgevend voor diabetes wordt gehouden verlaagd is tot $\geq 7,0$ mmol/l (zie tabel 3.2) (ADA, 1997).

In de dagelijkse praktijk wordt de diagnose type 1 diabetes mellitus gesteld aan de hand van de anamnese aangevuld met bloed en urine onderzoek. Het stellen van de diagnose is meestal niet moeilijk. De klachten van dorst, polyurie en vermagering bestaan meestal enige dagen tot weken en nemen in ernst toe. De bloedglucose is meestal tot ver boven de 11,1 mmol/l gestegen. In de urine kan glucose en aceton worden aangetoond (Reitsma et al., 1995).

Type 2 diabetes mellitus gaat gepaard met een minder duidelijke symptomatologie. De diagnose wordt tot op heden gesteld wanneer bij herhaling een bloedglucosewaarde

Tabel 3.2: Criteria voor de diagnose diabetes mellitus volgens de American Diabetes Association (ADA, 1997).

1. Klassiek symptomen van diabetes tezamen met een 'losse plasmagluucose' 11,1 mmol/l.
De klassieke symptomen van diabetes omvatten polyurie, polydipsie en gewichtsverlies.
Onder een 'losse plasmagluucose' wordt een meting van het plasmagluucose verstaan gemeten op enig moment van de dag, zonder rekening te houden met de tijd die is verstreken na de laatste maaltijd.

of
2. Nuchtere plasmagluucose $\geq 7,0$ mmol/l.

of
3. Plasmagluucose $\geq 11,1$ mmol/l 2 uur na glucosetoediening tijdens een orale glucosetolerantietest (OGTT), die wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen van de WHO.

Bij afwezigheid van duidelijke hyperglycaemie met acute metabole ontregeling dienen deze criteria bevestigd te worden door de herhaling van het testen op een andere dag. De OGTT wordt niet geadviseerd voor routine gebruik in de klinische praktijk.

in capillair bloed wordt gevonden die nuchter hoger is dan 6,7 mmol/l (plasmagluucose \geq 7,8 mmol/l) en/of na de maaltijd hoger is dan 11,1 mmol/l. Bij type 2 diabetes mellitus is de bloedglucoseverhoging na de maaltijd meestal meer uitgesproken dan in nuchtere toestand. De waarde verkregen 2 uur na een maaltijd is daarom van meer betekenis voor de screening op diabetes mellitus (Reitsma et al., 1995). Met de invoering van de nieuwe criteria volgens de ADA, zal hiervoor weer vaker de nuchtere bloedglucose gebruikt kunnen worden.

Voor de diagnosestelling is de bloedglucosebepaling de aangewezen methode. De bepaling van glucose in de urine is hiervoor ongeschikt, omdat glucose in de urine afhankelijk is van de nierdrempel voor glucose die normaal \pm 10 mmol/l is. Bij ouderen, met name bij patiënten die reeds een nierfunctiestoornis hebben, is de nierdrempel voor glucose vaak verhoogd.

Indien er twijfel bestaat aan de diagnose, is herhaling van de bloedglucosebepaling na enkele maanden aangewezen. Indien dan toch twijfel blijft bestaan, kan gekeken worden naar de bloedglucosewaarde 2 uren na belasting, waarvoor gebruik gemaakt wordt van een koolhydraatrijk ontbijt. De OGTT is, zeker met de nieuwe criteria, een overbodige test.

In de huisartsenpraktijk is 'case-finding' van diabetes mellitus in de spreekkamer goed mogelijk door de bepaling van het glucosegehalte in capillair bloed (vingerprik) met behulp van teststrookjes en een bloedglucosemeter.

Norm voor toepassen van zorginterventies: werkzaamheid

Op dit moment zijn er nog geen betrouwbare methodes gevonden om causaal in het pathogenetische proces van diabetes mellitus in te grijpen. Onderzoek naar (primaire) preventie van type 1 diabetes mellitus richt zich op identificatie van personen met een geactiveerd immuunsysteem (anti-lichamen tegen β -cel antigenen) en interventies gericht op het proces dat resulteert in β -cel destructie. Primaire preventie van type 2 is wel mogelijk via ingrijpen op risico factoren, maar deze worden hier niet besproken (zie ook *thema-rapport IV*).

De zorginterventies die momenteel in Nederland worden toegepast kunnen worden ingedeeld in secundaire en tertiaire preventie (op te vatten als respectievelijk het voorkómen van het ontstaan van de aan diabetes gerelateerde chronische complicaties en de vroegdetectie ter preventie van verergering van de complicaties). Dit geldt voor beide typen van diabetes mellitus. Voor type 2 diabetes mellitus zijn de richtlijnen hiervoor beschreven in de NHG-standaarden 'Diabetes Mellitus Type II', 'Cholesterol' en 'Hypertensie' (NHG, 1989; NHG, 1991a; NHG, 1991b). Voor type 1 diabetes mellitus bestaan geen officiële richtlijnen.

Bij de secundaire preventie wordt gestreefd naar:

- afname van de risicofactoren voor het ontstaan van chronische complicaties door:
 - goede glycaemische instelling;
 - opsporen en behandelen van hypertensie;
 - opsporen en behandelen van dyslipidemie;
 - roken ontmoedigen.

De tertiaire preventie bestaat uit:

- opsporen en behandelen van retinopathie door het jaarlijks consult door de oogarts of fundusfotografie;
- opsporen en behandelen van nefropathie door het bepalen van (micro)albumine in urine;
- onderzoek naar (beginnende) neuropathie en de jaarlijkse voetinspectie;
- onderzoek naar het bestaan van hart- en vaatziekten.

Een goede glycaemische instelling wordt bij type 1 diabetes mellitus bereikt door verschillende insulinebehandelingsschema's, zelfcontrole en zelfregulatie van de bloedglucose en het gebruik van gezonde voeding. Diabetesverpleegkundigen en diëtisten spelen een belangrijke rol bij de overdracht van kennis, inzicht en vaardigheden hieromtrent. Bij type 2 diabetes mellitus patiënten wordt naar een goede glycaemische en metabole instelling gestreefd door voorlichting over de ziekte, leefstijladviezen gericht op lichamelijke activiteit en zonedig gewichtsreductie en behandeling met orale (via de mond in te nemen) bloedglucoseverlagende medicijnen. Indien deze maatregelen tekort schieten, wordt gestart met insulinetherapie. De begeleiding bij het leven met een chronische ziekte dient een belangrijke rol te spelen in de reguliere contacten van type 2 diabetes mellitus patiënten met hun huisarts (Van Eijk et al., 1996).

Bij type 1 en type 2 diabetes mellitus patiënten worden tenminste jaarlijks de bloeddruk en de serumlipiden bepaald zodat zonedig behandeling kan worden ingesteld. Tevens wordt jaarlijks onderzoek gedaan naar het bestaan en/of de progressie van chronische complicaties (retinopathie, nefropathie, neuropathie en hart- en vaatziekten).

Het streven naar een goede glycaemische instelling is erop gericht het algemeen welbevinden van de patiënt te verhogen, het ontstaan en de progressie van chronische complicaties te verminderen en het zoveel mogelijk voorkomen van optreden van hypoglycaemieën (te lage concentratie glucose in het bloed).

Met de opsporing en behandeling van hypertensie en dyslipidemie worden de terugdringing van micro- en macrovasculaire complicaties beoogd (Gans & Bilo, 1995).

Vroege opsporing van retinopathie maakt het mogelijk behandeling in te stellen voordat visusklachten zich openbaren waardoor de kans op ernstige visusstoornissen vermindert wordt (Polak et al., 1989). Vroegdetectie van nefropathie maakt het mogelijk om in een nog reversibele fase (microalbuminurie) maatregelen te treffen waarmee verdere progressie kan worden tegengegaan. Met de tijdige signalering van neuropathie, de jaarlijkse voetinspectie en vervolgens de gerichte educatie over voetverzorging aan patiënten met een verhoogd risico op het ontstaan van voetproblemen, wordt het verlagen van de kans op het ontstaan van de diabetische voet beoogd. Tenslotte wordt de opsporing en behandeling van hart- en vaatziekten van groot belang geacht, eveneens om de ernstige gevolgen ervan te voorkomen.

In het hierna volgende wordt aan de hand van *tabellen 3.3* en *3.4* besproken wat er bekend is over de werkzaamheid de zorginterventies die momenteel in Nederland worden toegepast. Bij deze tabellen dient te worden opgemerkt dat secundaire preventie is gedefinieerd als 'het verminderen van risicofactoren voor het ontstaan van chronische complicaties' en tertiaire preventie als 'het tegengaan van de progressie van bestaande complicaties'.

Uit de *tabellen 3.3* en *3.4* kan geconcludeerd worden dat *scherpe glycaemische*

Tabel 3.3: Werkzaamheid van zorginterventies voor secundaire preventie bij diabetes mellitus.

Zorginterventie	Uitkomst	Auteur (aantal in de studie; follow-up duur in jaren)	Type 1 / type 2 diabetes mellitus	Contrast interventie groep (I) \pm s.d. versus controle groep (C) \pm s.d.	Absoluut aantal (per 100 persoons- jaren)	Werkzaam- heid (risico reductie)
Goede glycaemische instelling	Ontstaan retinopathie	DCCT research group ^a (726; 6,5)	type 1	HbA _{1c} ^b I: \pm 7% C: \pm 9%	I: 1,2 C: 4,7	76%
	Ontstaan microalbuminurie	“	“	“	I: 2,2 C: 3,4	34%
	Ontstaan nefropathie	“	“	“	I: 0,2 C: 0,3	44%
	Ontstaan neuropathie	“	“	“	I: 3,1 C: 9,8	69%
	Ontstaan retinopathie	Ohkubo ^a (51; 6)	type 2	HbA _{1c} (%) ^b I: 7,1 \pm 1,1 C: 9,4 \pm 1,5	I: 1,3 C: 5,3	76%
	Ontstaan microalbuminurie	“	“	“	I: 1,3 C: 3,3	62%
	Ontstaan nefropathie	“	“	“	I: 0 C: 1,3	100%
Behandeling van dyslipidemie	Risico CVD of hartinfarct	Koskinen ^a (156; 5)	type 2	TC: - \pm 14% ^c LDL: - \pm 10% ^d HDL: + \pm 6% ^e TG: - \pm 27% ^f	I: 2 C: 8	68% niet sign.

a) Gerandomiseerde klinische trial (RCT).

b) HbA_{1c}: geglyceerd hemoglobine.

c) TC: totaal cholesterol.

d) LDL: low density lipoproteins.

e) HDL: high density lipoproteins.

f) TG: triglyceriden.

instelling van type 1 diabetes mellitus en type 2 diabetes mellitus een aanzienlijke reductie geeft van het risico op ontstaan en de progressie van retinopathie, (micro)albuminurie en neuropathie. Voor de bestudering van de werkzaamheid van goede glycaemische instelling bij type 1 diabetes mellitus patiënten, is gebruik gemaakt van de artikelen die in de internationale literatuur zijn geaccepteerd als sluitend bewijs voor de werkzaamheid van goede glycaemische instelling (DCCT research group, 1993; Wang et al., 1993; Reichard et al., 1993). Bij de selectie van de literatuur is gezocht naar studies waarin de invloed van de glycaemische instelling op de frequentie van het optreden van de chronische complicaties werd onderzocht. Voor type 2 diabetes mellitus is gebruik gemaakt van de enige gepubliceerde RCT die de frequentie van optreden van chronische complicaties als eindpunt gebruikte (Ohkubo et al., 1995). Deze studie betreft de Japanse situatie (type 2 diabetes mellitus zonder duidelijk overgewicht) en is daarom mogelijk niet geheel representatief voor de Nederlandse situatie. Wel is er in de Verenigde Staten gepubliceerd over het positieve effect van een strengere glycaemische controle op de

Tabel 3.4: Werkzaamheid van zorginterventies voor tertiaire preventie bij diabetes mellitus.

Zorginterventie	Uitkomst	Auteur (aantal in de studie; follow-up duur in jaren)	Type 1 / type 2 diabetes mellitus	Contrast interventie groep (I) ± s.d. versus controle groep (C) ± s.d.	Aantal events (per 100 persoons-jaren)	Werkzaamheid (risico reductie)
Behandeling dyslipidemie	Cardiovasculaire ziekte of hartinfarct bij CHD ^g patiënten	Pyörälä ^a (202; 6)	type 2	TC:-27% ^b LDL:-36% ^c HDL:+7% ^d TG:-11% ^e	I:24 C:43 ^f	54%
	Myocardinfarct, dood t.g.v. CHD ^g , CABG ^h of PTCA ⁱ	Sacks ^a (586; 5)	vnl. type 2	?	I:81 C:112 ^f	25%
Goede glycaemische instelling	Progressie retinopathie	DCCT ^a (715; 6,5)	type 1	HbA _{1c} ^j I:±7% C:±9%	I:3,7 C:7,8 ^k	54%
	Progressie microalbuminurie	“	“	“	I:3,6 C:5,7 ^k	43%
	Progressie nefropathie	“	“	“	I:0,6 C:1,4 ^k	56%
	Progressie neuropathie	“	“	“	I:7,0 C:16,1 ^k	57%
	Progressie retinopathie	Wang ^l (n.v.t.; 0,75-5)	type 1	HbA _{1c} ^j I=C-1,4%	-	OR: 0,49 ^m na >2 jaar
	Progressie nefropathie	“	“	“	-	OR: 0,34
	Progressie retinopathie	Reichard ^a (102; 7,5)	type 1	HbA _{1c} (%) ^j I:7,1±0,7 C:8,5±0,7	I:12 C:27 ^b	OR: 0,4
	Progressie nefropathie	“	“	“	I:1 C:9 ^b	OR: 0,1
	Progressie retinopathie	Ohkubo ^a (51; 6)	type 2	HbA _{1c} (%) ^j I:7,1±1,1 C:9,4±1,5	I:3,2 C:7,3 ^k	56%
	Progressie microalbuminurie	“	“	“	I:1,9 C:4,0 ^k	52%
Progressie nefropathie	“	“	“	I:0 C:1,3 ^k	100%	
Progressie neuropathie	“	“	“	-	significante verbetering	
ACE-remmers	Dood, dialyse of transplantatie	Lewis ^a (209; 3)	type 1	Albuminurie ≥ 500 mg		50%
	Progressie microalbuminurie	Ravid ^a (93; 7)	type 2	Microalbuminurie 30-300 mg/24u		42%

a) Gerandomiseerde klinische trial (RCT).

b) TC: totaal cholesterol.

c) LDL: low density lipoproteins.

d) HDL: high density lipoproteins.

e) TG: triglyceriden.

f) absolute aantal.

g) CHD: coronaire hartziekte.

h) CABG: coronary-artery bypass grafting.

i) PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty.

j) HbA_{1c}: geglyceerd hemoglobine.

k) aantal ontwikkelde complicaties per 100 patiënt-jaren.

l) meta-analyse.

m) OR: odds ratio.

HbA_{1c}-waarden van type 2 diabetes mellitus patiënten, maar in deze studie werden chronische complicaties niet als eindpunt genomen (Abaira et al., 1995). Daarnaast is er nog lopend onderzoek hierover bij type 2 diabetes mellitus (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1996). Over de resultaten van deze studie wordt naar verwachting in 1998 gepubliceerd.

Een goede glycaemische instelling heeft een gunstig effect op nefropathie en retinopathie, ongeacht leeftijd, diabetesduur, geslacht, BMI (body mass index), neuropathie of uitgangs-HbA_{1c}. Dit blijkt uit de DCCT waarin type 1 diabetes mellitus patiënten werden onderzocht met achtergrondretinopathie zonder hypertensie (DCCT research group, 1993). Het normaliseren van de bloedglucose heeft geen effect bij patiënten met verder gevorderde stadia van retinopathie. Een goede glycaemische instelling op microalbuminurie is vooral effectief bij patiënten met een normale bloeddruk.

Over de werkzaamheid van de *behandeling van hypertensie* ter preventie van cardiovasculaire mortaliteit zijn, zowel ten aanzien van patiënten met type 1 diabetes mellitus en type 2 diabetes mellitus, geen gegevens beschikbaar. Wel is bij ouderen zonder diabetes mellitus aangetoond, dat hypertensie op de lange termijn gepaard gaat met een stijging van de cerebro- en cardiovasculaire mortaliteit. Hierdoor wordt het nut van het behandelen van hypertensie bij ouderen ondersteund (Glynn et al., 1995). Omdat type 2 diabetes mellitus met name op latere leeftijd optreedt en omdat diabetes mellitus gepaard gaat met hogere cardiovasculaire mortaliteit, mag worden aangenomen dat de behandeling van hypertensie van belang is voor deze patiëntengroep.

Over de werkzaamheid van de *behandeling van dyslipidemie* zijn, noch bij patiënten met type 1 diabetes mellitus noch bij patiënten met type 2 diabetes mellitus studies beschikbaar met het optreden van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit als eindpunt. Wel is in de 'Helsinki Heart Study', in een subgroep van personen met risicofactoren die deel uitmaken van het insuline resistente syndroom (overgewicht, laag serum HDL-cholesterol en hoog serum triglyceriden), aangetoond dat de incidentie van myocard infarcten (MI) en dood ten gevolge van coronaire hartziekten (CHD) significant gereduceerd wordt door behandeling gedurende 5 jaar met het lipiden verlagende middel gemfibrozil (17 cardiovasculaire events / 1000 persoonsjaren versus 4 cardiovasculaire events / 1000 persoonsjaren) (Tenkanen et al., 1995). Tevens is de subgroep van patiënten met type 2 diabetes mellitus (n=135) apart geanalyseerd. De incidentie van CHD bij de met gemfibrozil behandelde patiënten (n=59) was 3,4% en in de placebogroep 10,4%. Dit verschil was niet statistisch significant vanwege het geringe aantal patiënten in deze subgroep (zie tabel 3.3) (Koskinen et al., 1992).

Voor het bestuderen van de *werkzaamheid van cholesterolverlaging* ter preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met diabetes mellitus die bekend zijn met coronairlijden (tertiaire preventie), werd de diabetes populatie (voornamelijk type 2) van de 'Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)' en de 'Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial' apart geanalyseerd. In het 4S-onderzoek werden patiënten onderzocht, met coronairlijden in de voorgeschiedenis en met een verhoogd serumcholesterol (5.5-8.0 mmol/l) (Pyörälä et al., 1997). In het CARE-onderzoek werden patiënten onderzocht met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis en met een cholesterolwaarde < 6.2 mmol/l (Sacks et al., 1996). Beide subgroepanalyses toonden aan dat cholesterolverlaging resulteert in een aanzienlijke daling van het risico op een myocard-

infarct of dood door coronairlijden (zie *tabel 3.4*). Tevens zijn er minstens 13 RCT's verricht die aantonen dat cholesterol verlagende medicatie bij diabetes patiënten een vergelijkbare invloed heeft op het lipidspectrum als bij mensen zonder diabetes.

Personen met een hoog risico op ischemische hartziekten hebben in het algemeen het meeste baat bij behandeling met lipiden verlagende middelen (Tenkanen et al., 1995; Westendorp et al., 1996).

Het nierfunctie stabiliserende effect van verschillende behandelingsschema's van hypertensie bij patiënten met diabetes mellitus blijkt in vele studies onderwerp van onderzoek te zijn geweest (Kasiske et al., 1993). Hieruit komt naar voren dat ACE-remmers een additioneel gunstig effect hebben op de nierfunctie, onafhankelijk van het bloeddruk verlagende effect. In twee recentere RCT's wordt de werkzaamheid van ACE-remmers op de progressie van (micro-)albuminurie en nefropathie bij zowel type 1 diabetes mellitus als type 2 diabetes mellitus bevestigd (zie *tabel 3.4*) (Lewis et al., 1993; Ravid et al., 1996).

Het effect van ACE-remmers op de progressie van nefropathie is onafhankelijk van de bloeddruk (Kasiske et al., 1993). Dit effect is daarentegen wel afhankelijk van de mate van albuminurie. Als er sprake is van microalbuminurie kan er een stabilisatie van de nierfunctie en afname van microalbuminurie bereikt worden. Bij patiënten met macroalbuminurie kan een vertraging van de afname van de glomerulusfiltratiesnelheid (glomerular filtration rate, GFR) bereikt worden.

Panretinale laser-behandeling vermindert de kans op het optreden van ernstige visusdaling van een oog met proliferatieve retinopathie met 60% (Hendrikse, 1992). Focale foto-coagulatie is effectief bij de reductie van het risico op visusverlies als er sprake is van maculair oedeem (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991).

Het effect van fotocoagulatie op retinopathie is groter in de non- dan in de proliferatieve fase van retinopathie (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991).

Gestructureerde en georganiseerde educatie van patiënten met diabetes mellitus, gericht op voetverzorging en scholing van hun behandelend artsen gericht op risicofactoren voor het ontstaan van de diabetische voet, kan diabetische voetproblemen reduceren (Edmonds et al., 1996).

Bakker en Dooren beschrijven dat na de opening van de voetenpolikliniek voor diabetes patiënten in het Spaarne Ziekenhuis te Heemstede, in vergelijking met de periode 1983-1986, in de periode 1987-1990 het aantal ligdagen per opname wegens voetproblemen van 48 naar 29 daalde, terwijl 30 opnames voorkomen konden worden. Het aantal amputaties daalde met 43% (Bakker & Van Dooren, 1994). De principes van deze voetenpolikliniek zijn: patiëntenvoorlichting over goede voetverzorging, screening van voetproblemen, snel beschikbare en frequente hulp van een podotherapeut, adequate aanpak van diagnostiek en therapie bij voetlaesies, teambenadering en aanpassen van geschikte schoenen.

De besproken studies naar de werkzaamheid van de verschillende zorginterventies hadden allemaal een relatief korte follow up duur. Consequentie hiervan is dat de risicoreductie uiteraard alleen voor die periode geldig is. Het levenslange risico hoeft hierdoor uiteindelijk niet verlaagd te worden. Zeker is dat er sprake kan zijn van een vertraging c.q. uitstel van het risico.

Praktijk: kwaliteit van het zorgproces na het eerste contact met de gezondheidszorg

Hoe het proces van zorg er uit zou moeten zien is al deels weergegeven bij de bespreking van de norm voor diagnostiek, de werkzaamheid van zorginterventies en de verwijzing naar richtlijnen. In aanvulling hierop is voor een actueel overzicht van de eisen die op grond van de beschikbare kennis aan de diabeteszorg gesteld dienen te worden een literatuursearch verricht. Deze search leverde 75 literatuurreferenties op waarin zeer diverse studies worden beschreven. Omdat de boodschap van de verschillende auteurs een duidelijke convergentie vertoont, worden hierna alleen de referenties vanaf 1993 vermeld. Zoals te verwachten was de focus bij nagenoeg alle publicaties voornamelijk gericht op type 2 diabetes mellitus.

De huidige zorg voor patiënten met type 1 diabetes mellitus voldoet niet aan de eisen zoals geformuleerd in het beleidsplan van de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF, 1996). Bij kinderen met type 1 diabetes mellitus is er nog altijd een aanvangssterfte van enkele patiënten per jaar als gevolg van onvoldoende diagnostiek (Böhm et al., 1996). Over de kwaliteit van de diagnostiek in de praktijk van type 2 diabetes mellitus bestaat geen inzicht. Wel lijkt het, op basis van de toename van de incidentie, met name in de leeftijdsgroep 45-64 jaar, aannemelijk dat case-finding in de afgelopen jaren is toegenomen (Ruwaard, 1996).

De literatuur over diabetes mellitus type 2 is grofweg in vier rubrieken onder te verdelen:

- literatuur reviews met evidence voor de noodzaak tot verbetering van de diabeteszorg;
- een groot aantal minder omvattende pleidooien voor verbetering van de zorg voor patiënten met type 2 diabetes mellitus;
- onderzoek naar het effect van de invoering van 'managed care' op intermediaire uitkomstmaten (Feder et al., 1995);
- onderzoek naar het effect van 'comprehensive diabetes care' op de kwaliteit van de zorg (Feder et al., 1995);

Van één onderzoek worden de resultaten van langere termijn effecten van 'managed care' aangekondigd. Het aantal gepubliceerde onderzoeken naar de doeltreffendheid van goede diabeteszorg staat derhalve in schril contrast met de pleidooien om die zorg te verbeteren (Schellevis et al., 1994). De neuzen wijzen echter duidelijk in dezelfde richting.

De zorg voor patiënten met type 2 diabetes mellitus vindt primair plaats in de eerste-lijns gezondheidszorg. De kwaliteit dient daarvoor sterk verbeterd te worden op grond van de huidige wetenschappelijke inzichten in de richting van meer aandacht voor de behandeling van de verschillende risicofactoren en een consequentere follow up. Invoering van hierop gebaseerde richtlijnen blijkt conform de resultaten van interventiestudies inpasbaar in de gezondheidszorg en conform de uitkomsten van de twee genoemde studies ook effectief. Deze resultaten worden tevens bevestigd door de resultaten van een tweetal Nederlandse studies (De Sonnaville et al., 1997; Bouma et al., 1996, zie ook de volgende paragraaf). In alle genoemde studies kon echter wel ondersteuning worden ingezet voor de extra inspanning die zorgverbetering conform de voorgestelde richtlijnen inhoudt. Implementatie in de reguliere zorg lijkt daarom afhankelijk van extra structurele voorzieningen.

Eén van de obstakels bij de invoering van richtlijnen voor 'managed care' is dat deze niet alleen door de zorgverleners geaccepteerd maar ook daadwerkelijk toegepast moeten worden. In een evaluatie (op basis van procesindicatoren) van de toepassing van de NHG-standaard 'Diabetes Mellitus type II' waarbij de deelnemende huisartsen de diabetesstandaard in grote lijnen dienden te onderschrijven, werd een ruime mate van afwijken van tien van de veertien geëvalueerde richtlijnen gevonden (Konings et al., 1995).

Praktijk: doeltreffendheid

Er zijn geen studies uit de literatuur bekend naar de doeltreffendheid van de zorginterventies bij diabetes mellitus in de praktijk. Momenteel zijn er wel prospectieve observationele studies gaande waarin het implementeren van zorgmodellen voor de behandeling van type 2 diabetes mellitus patiënten in de eerste lijn wordt bestudeerd (Bouma et al., 1996; De Sonnaville et al., 1997). In deze studies, waarin geprotocolleerde diabeteszorg wordt ingevoerd op geleide van de NHG standaard 'Diabetes mellitus type 2', worden hoopgevende resultaten ten aanzien van de glycaemische instelling gemeld. Deze zullen op korte termijn worden gepubliceerd. De waarde van de uitgangsmeting in deze Nederlandse studies is een afspiegeling van de doeltreffendheid van de huidige zorg en daaruit blijkt, dat er nog de nodige gezondheidswinst geboekt kan worden.

In de ene studie werd in een periode van 2 jaar een significante daling van het HbA_{1c} (een intermediaire uitkomstmaat) bereikt van 0,4% (van 7,4% naar 7,0%), bij patiënten met bekende type 2 diabetes mellitus. Het percentage patiënten met een slechte glycaemische instelling (HbA_{1c} > 8,5%) daalde van 21,4% naar 11,7% en het percentage goed ingestelde patiënten (HbA_{1c} < 7%) steeg van 43,4% naar 54,3% (De Sonnaville et al., 1997). In de andere studie werd in een periode van 1,5 jaar een significante daling van het HbA_{1c} bereikt van 0,5% (van 7,5% naar 7,0%). Het percentage patiënten met een slechte glycaemische instelling (HbA_{1c} > 8,5%) daalde van 26,6% naar 10,0%. Het percentage goed ingestelde patiënten (HbA_{1c} < 7,0%) steeg van 45,8% naar 58,9% (Bouma et al., 1996).

Het transmuraal werken, waarbij met name door regionale initiatieven een samenwerking tussen de eerste en de tweede lijn tot stand komt, is sterk in opkomst. Er zijn met name vele initiatieven op het gebied van gestructureerde zorg voor patiënten met type 2 diabetes mellitus (Bilo et al., 1996). Vooral nog ontbreekt het aan zorgvuldige evaluaties van de meeste van deze gestructureerde zorgvormen.

De positieve resultaten in de studies naar de implementatie van zorgmodellen voor de behandeling van type 2 diabetes mellitus patiënten rechtvaardigen de verwachting dat georganiseerde en geprotocolleerde diabeteszorg in de eerste lijn tot een verbetering van de glycaemische instelling en mogelijk secundaire en tertiaire preventie van de chronische complicaties leidt.

Therapietrouw

Indien de diagnose diabetes mellitus is gesteld en er zorg wordt aangeboden, blijken sommige patiënten zich aan deze zorg te onttrekken (non-attenders).

Een belangrijk gegeven bij de invoering van 'managed care' is echter juist dat patiënten bereid en in staat zijn zich te schikken in het strakke medisch régime zoals dat nu

conform de richtlijnen wordt voorgesteld. Dit medisch régime omvat bij diabetes een gevarieerd aanbod van regels die patiënten in hun leven dienen in te passen: het wijzigen van leefregels met betrekking tot roken, eten, drinken en lichamelijke activiteit, het regelmatig (eenmaal per kwartaal) bezoeken van de behandelend arts, het aanleren van 'self-management'-vaardigheden en volgens voorschrift innemen van de medicatie. De noodzakelijke gedragsverandering en de voortdurende aanpassingen als het beloop van de ziekte daartoe aanleiding geeft, betekenen een forse ingreep in het leven van patiënten. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de resultaten van onderzoek naar de bereidheid van patiënten om zich in het medisch régime te schikken nogal tegenstrijdig en teleurstellend zijn. Omdat de kennis op het gebied van therapietrouw al regelmatig in kaart is gebracht en zeker niet specifiek beperkt is tot patiënten met type 2 diabetes mellitus, wordt hier voor de beschikbare literatuur volstaan met verwijzing naar een recente overzichtsstudie van de NCCZ, een groot onderzoek naar de therapietrouw problemen, die 'primary care physicians' tegen komen en een systematisch overzichtsartikel van de Cochrane Collaboration op dit terrein (Spreeuwenberg et al., 1995; Haynes et al., 1996). Een belangrijke rol bij therapietrouw speelt de mate waarin patiënten het leven met een chronische ziekte hebben leren accepteren. Verandering van oude gewoonten kost forse inspanning en het inzicht wint daarom ook in de geneeskunde langzaam maar zeker veld dat het louter geven van adviezen en informatie volstrekt onvoldoende zijn om gedragsverandering te bewerkstelligen. Vooreerst zal de motivatie van patiënten tot de noodzakelijke gedragsverandering gestimuleerd en de barrières die gedragsverandering in de weg staan geïnventariseerd dienen te worden. Pas dan is 'informed decision-making' mogelijk over haalbare en door de patiënt nastrevenswaardig geachte doelen van gedragsverandering. In een tweetal Nederlandse studies is de invloed van verbeterde zorg op de therapietrouw bestudeerd. Hieruit blijkt welke verbetering haalbaar lijkt te zijn.

In de ATAL-studie (gebundelde zorgproject voor type 2 diabetes mellitus) bleken na twee jaar van slechts 76,9% van de in de studie geïncludeerde patiënten (N=579) voldoende gegevens beschikbaar (De Sonnaville et al., 1997). De redenen hiervoor waren dat 3,5% van alle geïncludeerde patiënten niet gemotiveerd was voor de aangeboden zorg en 1,7% kwam te laat voor de diabetes controles. De overige redenen waren overlijden (7,6%), overgaan naar een andere huisarts (7,9%) en verwijzing naar de 2de lijn (2,4%).

In een studie uitgevoerd in het netwerk van academische huisartspraktijken van de Vrije Universiteit, de Extramuraal kliniek (EMK), waarin een kwaliteitssysteem voor type 2 diabetes mellitus is ingevoerd, bleek na invoering van dit kwaliteitssysteem 90% van de in aanmerking komende patiënten de jaarlijkse controle te ondergaan (Bouma et al., 1996). Voorlopige resultaten van onderzoek verricht op de diabetes-polikliniek van het Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, laten vergelijkbare resultaten zien.

3.3 Knelpunten in de zorg voor patiënten met diabetes mellitus

Samenvattend worden hier de knelpunten in het proces van zorg puntsgewijs weergegeven.

- De diagnose type 1 diabetes mellitus wordt soms niet tijdig gesteld. In de leeftijdsgroep van 0 - 19 jarigen stierven in Nederland als gevolg hiervan 3 kinderen in de periode 1988 - 1990 bij de openbaring van de ziekte type 1 diabetes mellitus.
- Als gevolg van demografische veranderingen, veroudering en door toename van het aantal mensen met overgewicht, zal in Nederland het aantal patiënten met type 2 diabetes mellitus sterk toenemen.
- Een groot aantal patiënten met type 2 diabetes mellitus blijkt als zodanig onbekend te zijn, met als gevolg onderbehandeling. Lang bestaande onbehandelde type 2 diabetes mellitus leidt tot ontstaan en progressie van chronische complicaties. Met name op het gebied van de micro-angiopathiën is dit voldoende aangetoond.
- Momenteel valt het nut van screening bij ouderen op type 2 diabetes mellitus in de algemene populatie nog te betwijfelen. Wel is vroegdiagnostiek via de reguliere zorg aangewezen.
- In het algemeen lijkt er sprake van onvoldoende afstemming van zorgtaken, ontbreekt wederzijdse ondersteuning tussen eerste- en tweedelijnsgezondheidszorg en schort het aan een infrastructuur om de kwaliteit van het zorgproces en van de geleverde zorg te kunnen toetsen. Ook ontbreekt er veelal een kwaliteitssysteem op grond waarvan de geboden zorg en de therapietrouw geëvalueerd kunnen worden.
- Studies naar de waarde van implementatie van zorgmodellen voor type 2 diabetes mellitus in de eerste lijn tonen aan, dat een deel van de bekende patiënten zich aan de zorg onttrekt. In deze studies wordt de zorg gestructureerd en aangeboden door getrainde huisartsen die gemotiveerd zijn om de diabeteszorg te verbeteren. Bovendien kunnen zij gebruik maken van extra diagnostische faciliteiten en educatie. Vaak zijn de patiënten van deze huisartsen dus relatief goed voorgelicht over het nut van gestructureerde zorg. In de reguliere zorg zullen daarom naar verwachting patiënten nog minder gemotiveerd zijn om het medisch regime op te volgen.
- In de huisartsgeneeskundige zorg is het gebruik van een oproepsysteem nog geen gemeengoed.
- Het klimaat voor de invoering van een kwaliteitssysteem (zie bijvoorbeeld de NHG standaard) lijkt in de eerste lijn beter dan in de tweede lijn, waar een proces van kwaliteitsborging nog op gang moet komen. Dit neemt niet weg dat in het algemeen implementatie van de NHG standaard in de huisartspraktijk nog steeds op problemen stuit. De problemen hierbij lijken vooral te liggen op het gebied van de werkdruk en het praktijkmanagement, hetgeen nog eens onderstreept dat de infrastructuur voor “managed care” bij type 2 diabetes mellitus verbeterd kan en dient te worden.
- Analyse van de studies naar de werkzaamheid van een goede glycaemische instelling bij type 1 diabetes mellitus patiënten bracht als belangrijkste knelpunt het optreden van ernstige hypoglycaemieën naar voren. In alle vernoemde studies traden relatief vaak en ernstige hypoglycaemieën op bij patiënten die scherp werden ingesteld. In één studie bij type 2 diabetes mellitus patiënten was alleen sprake van milde hypo-

glycaemieën. Dit betreft dus hypoglycaemieën die geen hulp van de omgeving vereisen en waarbij geen sprake is van een comateuze status.

3.4 Aanbevelingen voor de diabeteszorg in de toekomst

De komende jaren dient onderzoek verricht te worden naar de doelmatigheid van vroegdiagnostiek van type 2 diabetes mellitus. Hiertoe zullen verschillende methodes ter identificatie van hoog-risicogroepen dienen te worden vergeleken.

Belangrijke leidraad voor een beslissing tot implementatie van methodes voor vroegdiagnostiek van type 2 diabetes mellitus, dient het verschil in chronische complicaties en risicofactoren voor hart- en vaatziekten tussen vroeg opgespoorde en regulier gediagnostiseerde patiënten te zijn.

De invoering van consequente diagnostiek en behandeling van dislipidemieën, hypertensie en chronische complicaties aan de hand van consensus-richtlijnen voor de eerstelijns- en tweedelijnsgezondheidszorg zal het optreden en de progressie van complicaties kunnen verminderen. Binnen de betrokken beroepsgroepen zullen de geformuleerde richtlijnen daarom niet alleen geaccepteerd, maar ook daadwerkelijk in de praktijk toegepast moeten worden. Hiervoor zal de noodzakelijke infrastructuur gerealiseerd dienen te worden, zoals uitbreiding van de directe diagnostische mogelijkheden van de huisarts (zoals fundus foto's), vergroting van de rol van de huisarts-assistente bij de diabeteszorg en inschakeling van diabetesverpleegkundigen in de eerste lijn. Een en ander kan echter niet zonder invoering van een toetsbaar kwaliteitssysteem met een consequente registratie, feedback en gerichte nascholing (Konings et al., 1995). Daarnaast zal in overleg met verschillende regionale zorgverleners de nodige inspanning verricht dienen te worden om de werkgebieden van met name huisartsen, verpleegkundigen en de tweede lijn beter op elkaar af te stemmen. Deze ontwikkeling zal ertoe leiden dat ook de relatie tussen eerste en tweede lijn geherdefinieerd moet worden, waarbij voor de specialistische geneeskunde de rol van consulent en behandelaar van complexe en in de eerste lijn moeilijk toegankelijke knelpunten in de diabeteszorg is weggelegd. Deze beoogde kwaliteitsverbetering van de diabeteszorg in de eerste lijn kan ertoe leiden dat de indicatiestelling en behandeling van diabetes patiënten met insuline in de eerste lijn kan worden afgehandeld (Heine, 1990).

De introductie van nieuwe insulinepreparaten en toedieningsvormen dient de drempel om doseringsschema's met meerdere insuline toedieningen per dag in te voeren, te verlagen. Hierdoor kunnen patiënten met hun zelfzorg beter aansluiten op de professionele zorg. Daarbij zal de hulpverlening echter beter en actiever dan tot nu toe op het 'self-management' van patiënten dienen in te spelen.

Tevens mag verwacht worden, dat met de introductie van nieuwe generaties insulineanalogen een goede glycaemische controle zonder sterke toename van het aantal hypoglycaemieën is te bereiken. Dit ontslaat zorgverleners uiteraard niet van de plicht om de insuline gebruikende patiënt adequate en continue educatie, gericht op preventie van hypoglycaemieën, te geven.

Continue intraperitoneale insuline infusie (CIPII) is een behandelingsmethode waarbij de insuline via een pomp in de buikholte wordt gebracht. Net als bij gezonde personen wordt de insuline direct aan de lever aangeboden. Deze methode kan de glycaemische instelling verbeteren zonder dat dit gepaard gaat met vaker optreden van hypoglycaemieën. Momenteel komen alleen personen die met conventionele behandelingsmethoden niet adequaat kunnen worden behandeld voor deze techniek van insulinetoediening in aanmerking.

Het aantal pancreastransplantaties is sterk gestegen. Het principiële doel is preventie van chronische complicaties. Momenteel is de visie dat het een te rechtvaardigen behandelingsmethode is bij patiënten met diabetes mellitus die ook een niertransplantatie moeten ondergaan (Van Schilfgaarde et al., 1995).

Literatuur ¹

- Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ, et al.. Veterans affairs cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). *Diabetes Care* 1995; 18: 1113-1123.
- ADA. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 1997; 20: 1183-1197.
- Bakker K, Dooren J. Een gespecialiseerde voetenpolikliniek voor diabetespatiënten vermindert het aantal amputaties en is kostenbesparend. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 565-569.
- Bilo HJG. Diabetische nefropathie. In: Ballegooie E van, Heine RJ (red.). *Diabetes mellitus*. (Tweede, herziene druk). Utrecht: Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, 1995: 171-183.
- Bilo HJG, Meyboom-de Jong B, Ballegooie E van. *Transmurale zorgvormen van diabetes mellitus: een verkenning van de Nederlandse situatie*. Zwolle: De Weezenlanden Series no. 10, 1996.
- Bouma M, Dekker JH, Schellevis FG, Eijk JThM van, Heine RJ. Effect van invoering van geprotocolleerde zorg door de huisarts op de glykemische instelling van niet van insuline afhankelijke diabetes mellitus-patiënten; voorlopige resultaten (Abstract). *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 746-747.
- Böhm FJ, Hirasings RA, Vaandrager GJ, Reeser HM, Bijlsma F, Groot RM de. Afgenomen vroege sterfte door diabetes mellitus type I bij 0-19-jarigen in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 90-93.
- The DCCT research group. The effect of intensive treatment of diabetes in the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- Early treatment diabetic retinopathy study research group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 766-785.
- Edmonds ME, Acker K van, Foster AVM. Education and the diabetic foot. *Diabetic Medicine* 1996; 13: S61-S64.
- Eijk JThM van, Haan M de. *Zorg voor chronisch zieken: de toekomstige rol van hulpverleners en patiënten*. Huisarts en Wetenschap 1996; 39: 332-337.
- Feder G, Griffiths C, Highton C, Eldridge S, Spence M, Southgate L. Do clinical guidelines introduced with practice based education improve care of asthmatic and diabetic patients? A randomised controlled trial in general practices in east London. *BMJ* 1995; 311: 1473-1478.
- Gans ROB, Bilo HJG. Hypertensie. In: Ballegooie E van, Heine RJ (red.). *Diabetes mellitus*. (Tweede, herziene druk). Utrecht: Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, 1995: 184-192.
- Glynn RJ, Field TS, Rosner B, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Evidence for a positive linear relation between blood pressure and mortality in elderly people. *Lancet* 1995; 345: 825-829.
- Harris MI, Klein RE, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4.7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15: 815-819.

¹ de oorspronkelijk literatuurlijst is ingekort en beperkt tot Nederlandse literatuur, literatuur over werkzaamheid en verwijzingen voor kwantitatieve informatie.

- Haynes RB, McKibbin KA, Kanani R. Systematic review of randomised controlled trials of the effects on patient adherence and outcomes of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. In: Freemantle N, Bero L, Grilli R, Grimshaw J, Oxman A (eds.). *Effective professional practice. Module of the Cochrane database of systematic reviews*, [updated 06 september 1996] Available in the Cochrane library [database on disk and CD-rom] The Cochrane Collaboration; issue 3. Oxford: update software; 1996. Updated quarterly. London: BMJ Publishing Group, 1996.
- Heine RJ. Behandeling van niet van insuline afhankelijke diabetes mellitus: pleidooi voor gebundelde zorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 267-270.
- Heine RJ, Mooy JM. Unidentified diabetes and impaired glucose tolerance. *Postgraduate Med J* 1996; 72: 67-71.
- Hendrikse F. Consensus over diagnose, screening en behandeling van diabetische retinopathie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 35: 1706-1709.
- Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Int Med* 1993; 118: 129-138.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Metz DL de. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984a; 102: 520-526.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Metz DL de. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is more than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984b; 102: 527-532.
- Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycaemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1996; 124: 90-96.
- Konings GPJM, Wijkel D, Rutten GEHM. Lukt het werken volgens de NHG-standaard diabetes mellitus type II? *Huisarts en Wetenschap* 1995; 38: 10-14.
- Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15: 820-825.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
- Mooy JM, Grootenhuys PA, Vries H de, et al. Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 1995; 18: 1270-1273.
- NHG. Nederlands Huisartsen Genootschap. *Standaard Diabetes Mellitus Type II*. Huisarts en Wetenschap 1989; 32: 15-18.
- NHG. Nederlands Huisartsen Genootschap. *Standaard Cholesterol*. Huisarts en Wetenschap 1991a; 34: 389-395.
- NHG. Nederlands Huisartsen Genootschap. *Standaard Hypertensie*. Huisarts en Wetenschap 1991b; 34: 551-557.
- NDF. Voor verbetering van de kwaliteit van leven van mensen met diabetes mellitus. (Tweede druk). Amersfoort: Nederlandse Diabetes Federatie, 1996.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
- Polak BCP, Casparie AF. De behandeling van diabetische retinopathie: verleden, heden en toekomst. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 1675-1679.
- Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. The Scandinavian simvastatin survival study (4S) group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes care* 1997; 20: 614-620.
- Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286-289.
- Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304-309.
- Reitsma WD, Mooy JM, Heine RJ. Diagnostiek, epidemiologie en prognose. In: Ballegooye E van, Heine RJ (red.). *Diabetes mellitus*. (Tweede, herziene druk). Utrecht: Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, 1995: 12-24.
- Ruwaard D. *Diabetes mellitus. From Epidemiology to health policy (proefschrift)*. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1996.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 14: 1001-1009.
- Schellevis FG, Eijk JThM van, Lisdonk EH van den, Velden J van den, Weel C van. Implementing guidelines in general practice. Evaluation of process and outcome of care in chronic diseases. *International Journal for Quality in Health Care* 1994; 6: 257-266.

- Schilfgaarde R van. Pancreastransplantatie en transplantatie van eilandjes van Langerhans. In: Ballegoie E van, Heine RJ (red.). *Diabetes mellitus*. (Tweede, herziene druk). Utrecht: Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, 1995: 116-123.
- Sonnville JJJ de, Bouma M, Colly LP, Devillé W, Wijkel D, Heine RJ. Sustained good glycaemic control in NIDDM patients by implementation of structured care in general practice: 2-year follow-up study. *Diabetologica* 1997 (in press).
- Spreeuwenberg C, Bos GAM, Boom FM van den, Driessen S. Met het oog op autonomie; Zorg, opvang en begeleiding van chronisch zieken. Assen: Van Gorcum, 1995.
- Tenkanen L, Manttari M, Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation* 1995; 92: 1779-1785.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: A 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1996; 124: 137-145.
- Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306-1309.
- Westendorp RGJ, Smelt AHM. Cholesterol synthetaseremmers: cholesterolverlaging voor iedereen? *Ned Tijdsch Geneesk* 1996; 140: 411-414.
- Ziegler D, Gries FA, Spüler M, Lessmann F, DiaCAN Multicenter Study Group. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1993; 10 (Suppl. 2): 82S-86S.

4 DEPRESSIE

F. Lemmens, J. Spijker, M. Donker, G. Hutschemaekers

4.1 Inleiding

Op basis van overzichtsliteratuur wordt de efficacy (theoretisch te behalen gezondheidswinst of ‘werkzaamheid’) en de effectiviteit (in de praktijk behaalde gezondheidswinst of ‘doeltreffendheid’) geschetst van in Nederland gebruikte zorginterventies bij volwassenen (18-65 jaar) met een depressie. Daarnaast is het proces van zorg geanalyseerd. Het doel is aan te geven of en op welke wijze de effectiviteit vergroot zou kunnen worden. Het gaat om zorginterventies, die worden verleend in de huisartspraktijk, de ambulante/poliklinische geestelijke gezondheidszorg (GGZ) en de intramuraal GGZ. Met depressie wordt hier bedoeld een depressieve episode (major depressie) in het kader van een unipolaire depressie bij volwassenen volgens de systematiek van de Diagnostic Statistical Manual (DSM, 1994) Deze samenvatting van het achtergrondrapport (Lemmens et al., 1997) bevat achtereenvolgens de volgende paragrafen:

- 4.2 Definitie, epidemiologie, beloop en prognostische factoren
- 4.3 Zorginterventies
 - 4.3.1 Efficacy
- 4.4 Effectiviteit en proces van zorg
 - 4.4.1 Het contact met de gezondheidszorg
 - 4.4.2 Herkenning, diagnostiek en indicatiestelling
 - 4.4.3 Uitvoering van de zorginterventie
 - 4.4.4 Zorgbehoefte en therapietrouw van de patiënt
- 4.5 Conclusies

4.2 Definitie, epidemiologie, beloop en prognostische factoren

Volgens de DSM-IV (1994) is er sprake van een depressieve episode (major depressie) als zich tenminste één van de twee kernsymptomen, depressieve stemming of verlies van interesse/plezier in gebruikelijke activiteiten, voordoet gedurende veertien dagen plus symptomen uit de reeks: veranderingen in eetlust of gewicht, slapeloosheid of overmatig slapen, agitatie of geremde beweging, vermoeidheid of energieverlies, gevoelens van waardeloosheid of schuld, besluiteloosheid of concentratieverlies en terugkerende gedachten aan de dood of aan suïcide. In totaal moeten zich tenminste vijf symptomen voordoen. Gradaties van de depressie (licht, matig, ernstig) worden binnen de DSM-systematiek gemaakt door te letten op het aantal symptomen en de mate van verstoring van het dagelijks functioneren. Binnen de psychiatrie en de huisartsgeneeskunde onderscheidt men ook een mild beeld van depressie (subsyndromale depressie ook wel minor depressie genoemd). Het ontstaan van een depressie kan herleid worden tot een complex samenspel van erfelijke, lichamelijke, psychische en sociale factoren (Swinkels, 1994).

De jaarprevalentie in de bevolking van de major depressie is volgens de meest actuele gegevens uit het Nemesis onderzoek (Nemesis, 1997) 6,2 per 100; met een prevalentie voor mannen van 4,4 en voor vrouwen 7,8. Depressie komt dus vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (Buis, 1994). Veel gehanteerde getallen voor zorgprevalentie zijn: bezoek aan de huisarts 55 per 1000 en voor de herkenning door de huisarts 26 per 1000, in de ambulante GGZ 4,4 en in de andere GGZ-voorzieningen 1,5 (Van den Brink, 1994). De prevalentie van depressieve stoornissen, inclusief de subsyndromale vormen, is in Nederland relatief hoog in vergelijking met andere Europese landen. Ook het hulpzoekgedrag ligt hoger waarbij de huisarts de hulpverlener is, die het meest (60%) geconsulteerd wordt (DEPRES, 1995).

De eerste depressieve episode kan zich op elke leeftijd voordoen, maar treedt gewoonlijk op voor het veertigste levensjaar. Een relatief kleine groep vertoont na een enkelvoudige episode volledig herstel. Bij meer dan 50% ontwikkelen zich na een eerste episode meerdere volgende episodes. Wordt een depressieve episode niet behandeld dan duurt ze een half tot twee jaar. Er zijn weinig gegevens bekend over de verschillen tussen het natuurlijke beloop van depressie en het beloop nadat behandeling is gezocht. De indruk bestaat dat de mensen die behandeling zoeken meer en ernstiger symptomen hebben en dat de depressie langer duurt (Coryell et al., 1994).

Depressieve symptomen belemmeren het dagelijkse leven sterk en de gevolgen van een depressie op sociaal functioneren en gezondheidsverlies zijn ernstiger dan bijvoorbeeld de gevolgen van diabetes, angina pectoris en hart- en vaatziekten (Wells et al., 1989). Depressie gaat vaak gepaard met lichamelijke klachten, met toename van de medische consumptie en een verhoogde kans op suïcide. Verder verslechtert een depressieve episode de prognose voor andere, medische aandoeningen (AHCPR Depression guideline, 1993a; 1993b).

In het algemeen wordt een slechte prognose van depressie in verband gebracht met een depressie in de voorgeschiedenis, onvoldoende medicamenteuze of psychotherapeutische behandeling, ongevoeligheid of overgevoeligheid voor behandelingen, persoonlijkheidskenmerken, en een onbevredigend functionerend sociaal systeem. Ook de aanwezigheid van lichamelijke aandoeningen heeft een ongunstige invloed heeft op het beloop van een depressie (Van den Brink, 1994; Swinkels, 1994).

4.3 Zorginterventies

Er zijn meer dan 50 formele en informele zorginterventies voor depressie te onderscheiden. De biologische zorgvormen, die in Nederland worden ingezet, zijn onder andere electro-convulsieve therapie (ECT), lichamelijke oefeningen (running therapie) en farmacotherapie; veruit de belangrijkste vorm (vergelijk Nolen, 1994). Er zijn, onderverdeeld naar de werkzame stoffen (inclusief 2 combinatiepreparaten), 25 anti-depressiva beschikbaar (ZFR, 1995). Verder worden benzodiazepinen regelmatig voorgeschreven. Van de groep Nederlanders met tenminste een minor depressie ontvangt 37% medicatie voor hun depressieve problematiek. Daarvan is 22% een SSRI (Selectieve Serotonine Heropname Remmer), 8% een tricyclisch middel, 3% een ander anti-depressivum en 67% een tranquillizer (DEPRES, 1995). Overigens behoort de medicijnconsumptie in verband met depressie in Nederland tot de laagste van Europa.

De psychologische zorginterventies haken in op het gedrag, de attitude, beleving en cognities van de persoon. Er zijn psychotherapieën, die specifiek zijn ontwikkeld voor de behandeling van depressies en die ook het meest onderzocht zijn zoals vormen van cognitieve therapie, cognitieve gedragstherapie, gedragstherapie en interpersoonlijke therapie. Alle vier richten zij zich op het tenietdoen van de depressieve symptomen in 15 tot 20 sessies. Psycho-educatie is een belangrijk onderdeel, naast het bespreken van specifieke problemen, de correctie van opvattingen en denkwijzen en de training van sociale vaardigheden. Daarnaast is er de grote groep van klassieke psychotherapieën, die niet speciaal zijn toegesneden op de behandeling van depressie. Het betreft onder meer de psychoanalytische psychotherapie, ‘client-centered’ psychotherapie, systeemtherapie en groepstherapie. Psychosociale therapieën worden niet als psychotherapie beschouwt maar als gespreksbehandeling. Nieuw is de bibliotherapie, een psycho-educatieve cursus (Cuijpers, 1996).

Naast de biologische en psychologische zorgvormen komt de ‘omgevingsgerichte hulp’ dat wil zeggen zorg waarbij op de patiënt wordt ingewerkt via de omstandigheden van de alledaagse leefsituatie en context van de patiënt. Een voorbeeld ervan is de (instrumentele) ondersteuning bij praktische problemen, gegeven door het Algemeen Maatschappelijk Werk (AMW).

De AHCPR (Agency for Health Care Policy Research) Depression guideline (1993a; 1993b) onderscheidt fasen in de behandeling: een acute fase tot 12 weken gericht op herstel van de depressie, een continuatie fase (4-9 maanden) gericht op voorkoming van terugval en een onderhoudsfase (1 of meer jaren) gericht op voorkoming van een recidief. Bij een depressie die zich voor het eerst bij iemand voordoet is het doel van de behandeling volledig herstel, binnen één jaar, zonder enige terugval. Alle symptomen van het depressie syndroom moeten verdwenen zijn. Het psychosociaal functioneren (bijvoorbeeld werk) dient volledig te zijn hersteld. Het volgen (monitoren) van de effecten van de zorg (symptoomreductie; herstel functioneren), ligt in de genoemde behandeldoelstellingen besloten. De AHCPR Depression guideline geeft aan dat 50% symptoomreductie bij farmacotherapie na 4 tot 6 weken constateerbaar moet zijn en bij psychotherapie na 6 tot 8 weken. Geen of minimale symptomen zijn na 10 tot 12 weken te verwachten, hoewel het volledige herstel van het psychosociale functioneren vaak langer duurt. Blijft na 3 maanden positieve respons uit dan is, in samenspraak met de patiënt, verhoging van de intensiteit van de behandeling een optie of verandering van interventie of aangrijpingspunt dan wel wisseling van behandelaar. Treedt een positieve respons op, dan is het voorkomen van terugval in de erop volgende 3 maanden de minimale inzet. Een afgeronde behandeling voor de acute fase duurt dus 6 maanden. In geval van de recidiverende en chronische vormen van depressie is een langere behandelduur aangewezen.

De differentiaal diagnostiek van depressie is lastig (Brueren, 1994). Eén reden is de hoge comorbiditeit met somatische en andere psychiatrische stoornissen. Zo gaan nagenoeg alle depressieve episodes met angstsymptomen gepaard waardoor de overlap met angststoornissen groot is (Huyser, 1993; Brueren, 1994; Van den Brink, 1994). Verder is het in de praktijk niet eenvoudig te differentiëren tussen de verschillende stemmingsstoornissen. Niet alleen de differentiaal diagnostiek van depressie is lastig, ook de indicatiestelling voor een behandeling is gecompliceerd. Het grote aantal mogelijke inter-

venties speelt hierin een rol maar ook het gebrek aan specificiteit van de interventies bij depressie. Zo is de keuze uit de verschillende anti-depressiva tamelijk arbitrair.

4.3.1 Efficacy

Meta-analyses gelden als de meest betrouwbare bron van informatie over de werkzaamheid van een zorginterventie. Drie tweede-orde meta-analyses (een meta-analyse van eerder uitgevoerde meta-analyses) zijn geraadpleegd voor dit rapport, namelijk van Lambert, Shapiro en Bergin (1986), Lipsey en Wilson (1993) en van Arends en Van Gageldonk (1996). Deze laatste tweede-orde meta-analyse vormt het uitgangspunt voor deze paragraaf, enerzijds omdat ze de meest recente is, anderzijds omdat er prioriteit is gegeven aan meta-analyses, die zijn gebaseerd op gerandomiseerde, dubbel-blind uitgevoerd studies met controle-groep. Naast deze zijn de meta-analyses van de AHCPR en van Robinson et al. (1990) informatief en betrouwbaar.

Er bestaan twee verschillende tradities met elk een eigen uitdrukkingwijze voor de grootte van de efficacy. Vooral in medische meta-analyses komen percentages verbeterde patiënten ten opzichte van het totale aantal gerandomiseerde patiënten voor, of odds ratio's. De definities van verbetering en gradaties van verbetering verschillen per meta-analyse. In de meta-analyses van de AHCPR, bijvoorbeeld, betreft het percentages patiënten met minstens 50% symptoomreductie. Een andere maat is de gestandaardiseerde effectgrootte 'd'. In een individuele studie is de effectgrootte 'd' het verschil tussen de gemiddelde score van de eindmeting in de experimentele groep en de gemiddelde score op de voormeting of tussen de gemiddelde score van de eindmeting in de experimentele groep en de gemiddelde score van de eindmeting in de controlegroep gedeeld door de standaard deviatie van respectievelijk de voormeting in de experimentele of de eindmeting in de controlegroep. In meta-analyses worden deze uitkomsten van de verschillende primaire onderzoeken rekenkundig gemiddeld en deze gemiddelden worden vervolgens statistisch geïnterpreteerd. Deze gemiddelde effectgrootte is dus het rekenkundig gemiddelde berekend over alle d's. De interpretatie van deze maat is eenvoudig omdat hiervoor enkele conventies zijn geformuleerd. Wanneer $d = 0$ dan is er geen effect, bij $d = 0,15$ is er sprake van een klein klinisch effect, bij $d = 0,45$ is er een middelgroot klinisch effect en $d = 0,90$ geeft aan dat er sprake is van een groot effect (Arends & Van Gageldonk, 1996).

De efficacy van medicatie bij depressie betreft het gebruik in de *acute fase* van de behandeling met als doelstelling herstel bevorderen van de depressie. In de *tabellen 4.1* en *4.2* wordt de efficacy van de verschillende anti-depressiva weergegeven, waarbij in *tabel 4.1* gebruik is gemaakt van de effectgrootte d en in *tabel 4.2* het percentage verbeterde patiënten wordt weergegeven.

De conclusie uit de *tabellen 4.1* en *4.2* luidt dat alle onderzochte anti-depressiva werkzaam zijn bij de major depressie en dat ze allen ongeveer even sterk werkzaam zijn. Bij dubbelblind uitgevoerde studies neemt de effectgrootte af (Greenberg et al., 1992).

Er worden geen aanwijzingen gevonden voor de efficacy van benzodiazepinen noch als mono-medicatie noch als co-medicatie bij anti-depressiva. Bij de minder ernstige vormen van depressie waarbij ook angstsymptomen op de voorgrond staan lijken benzo-

Tabel 4.1: Gestandaardiseerde effectgrootte (d) van meta-analyses van farmacotherapie en andere biologische interventies bij major depressie zonder psychotische kenmerken (Bron: Arends & Gageldonk, 1996).

Interventie en studie	Ten opzichte van controle groep met placebo	Ten opzichte van controle groep zonder behandeling	Commentaar
	Effectgrootte 'd' (aantal studies) ^a	Effectgrootte 'd' (aantal studies) ^a	
Farmacotherapie			
Steinbrueck, '83		0,61 (79)	
Smith, '80		0,37 (85)	
Klassieke anti-depressiva			
Quality Assurance Project, '83	0,78 (18) ^b		heterocyclisch
Greenberg, '92	0,25 (22) ^b		oordeel arts bij standaard anti-depressiva
Greenberg, '92	0,06 (11)		oordeel patiënt, bij standaard antidepressiva
Quality Assurance Project, '83	0,81 (54) ^b		tricyclische anti-depressiva
Moderne anti-depressiva/SSRI ^c			
Quality Assurance Project, '83	0,76 (11) ^b		onder andere SSRI's ^c
Greenberg, '92	0,31 (22) ^b		oordeel arts, bij nieuwe anti-depressiva
Greenberg, '92	0,12 (11) ^b		oordeel patiënt, bij nieuwe anti-depressiva

a) het aantal studies dat in de meta-analyse is gebruikt.

b) $p < 0,05$.

c) selectieve serotonine heropname remmer.

diazepinen wel werkzaam om de angstsymptomen te bestrijden (Birkenhäger et al., 1992). Het gebruik van anti-depressiva in de onderhoudsfase bij depressie is zinvol (Davis et al., 1993). Bij een psychotische depressie blijkt de toevoeging van een anti-psychoticum aan het anti-depressivum zinvol te zijn (vergelijk Arends & Van Gageldonk, 1996).

Bij psychotherapeutische interventies zijn de doelstellingen niet strikt per fase te onderscheiden en lopen korte en lange termijn doelen door elkaar heen. Zo beogen psychotherapeutische interventies ook de preventie van terugval; het wegnemen van oorzaken zodat er geen nieuwe episodes van depressie meer optreden en het opheffen van de gevolgen van een depressie. Van de verschillende vormen van psychotherapie zijn slechts de specifiek op depressie gerichte vormen systematisch onderzocht, met name de gedragstherapie, de cognitieve therapie en de gedrags-cognitieve therapie. De interpersoonlijke therapie is nog maar weinig onderzocht. Een overzicht van de efficacy van deze kortdurende vormen van psychotherapie wordt gegeven in de tabel 4.3 middels de effectgrootte 'd' en in tabel 4.4 middels weergave van het percentage verbeterde patiënten.

Tabel 4.2: Percentages verbeterde patiënten (behandelsuccessen) in meta-analyses van farmacotherapie bij major depressie.

Interventie	Studie	Ten opzichte van patiënten behandeld met placebo	Ten opzichte van de voormeting bij dezelfde patiënten	Commentaar
		Percentage verbeterde patiënten (aantal studies) ^a	Percentage verbeterde patiënten (aantal studies) ^a	
TCA ^b	Wexler, '92		54 (4)	
	AHCPR Guideline, '93		52 (102)	
	Chan, '87		67 (12)	niet-psychotische patiënten psychotische patiënten
	Chan, '87		35 (12)	
Imipramine	Davis, '93	28 (50)	68 (50)	
Amitriptyline	Davis, '93	34 (8)	60 (8)	
Heterocyclisch	AHCPR, '93		62 (35)	
Trazodon	Davis, '93	33 (13)	59 (13)	
MAOI	AHCPR, '93		57 (21)	
Fenelzine	Davis, '93	34 (14)	64 (14)	
Moclobemide	Davis, '93	42 (6)	64 (6)	
SSRI	AHCPR, '93		47 (39)	
Fluoxetine	Davis, '93	27 (7)	60 (7)	
Fluvoxamine	Davis, '93	29 (8)	67 (8)	
Paroxetine	Davis, '93	22 (5)	45 (5)	
Setraline	Davis, '93	31 (2)	79 (2)	

a) het aantal studies dat in de meta-analyse is gebruikt.

b) TCA = tricyclische antidepressiva.

Uit de tabellen 4.3 en 4.4 blijkt dat psychotherapie werkzaam is bij depressie. Omgevingsgerichte hulp is onvoldoende onderzocht om een oordeel over te geven. Ook de combinaties van zorginterventies zijn weinig onderzocht op de combinatie van (kortdurende) psychotherapie en farmacotherapie na Arends en Van Gageldonk (1996) bespreken een aantal meta-analyses en concluderen dat combinatietherapie minstens zo werkzaam is als beide andere therapievormen apart maar de kosten van combinatietherapie zijn hoger en de bijwerkingen van elke aparte therapievorm komen nu bij elkaar. In de meta-analyse van Robinson et al. (1990) komt een klein en niet-significant voordeel van combinatietherapie ten opzichte van farmacotherapie naar voren. De AHCPR meta-analyse van 1993 vindt geen verschillen.

De conclusie is dat er diverse werkzame zorginterventies zijn voor de behandeling in de acute fase van unipolaire depressie. Er wordt over het algemeen een middelgroot tot groot effect gevonden maar indien de vergelijking wordt gemaakt met placebo behandeling worden de effecten kleiner. De werkzame zorginterventies voor depressie zijn enkele kortdurende vormen psychotherapie (gedragstherapie, cognitieve therapie, cognitieve gedragstherapie en interpersoonlijke therapie) en de farmacotherapie (anti-depressiva). Electro-convulsieve therapie is werkzaam bij ernstige depressies. De onderlinge verschillen in werkzaamheid tussen psychotherapie en farmacotherapie zijn gering en wor-

Tabel 4.3: Gestandaardiseerde effectgrootte 'd' van meta-analyses van psychotherapie bij major depressie.

Interventie en studie	Ten opzichte van patiënten behandeld met placebo	Ten opzichte van patiënten op de wachtlijst	Ten opzichte van patiënten behandeld met andere type psychologische interventies	Ten opzichte van patiënten behandeld met farmacotherapie	Commentaar
		Effectgrootte 'd' (aantal studies) ^a	Effectgrootte 'd' (aantal studies) ^a	Effectgrootte (aantal studies) ^a	
Alle type interventies					
Quality Assurance Project '83 ^b		0,65 (200)			
Psycho-educatie					
Cuijpers, '96		0,62 (13)			cognitief gedrags-therapeutische cursus
Psychotherapie					
Dush, '83 ^b		0,74 (69)			incl. angststoornis
Miller, '83 ^b		0,83 (38)			incl. angststoornis
Robinson, '90 ^c		0,72 (58)			alle uitkomstmaten
Prince Henry Hospital '83 ^c		0,65 (10)			neurotische depressie; alle uitkomstmaten
Steinbrueck, '85		1,22 (31)			
Smith, '80		1,09 (46)			
Robinson, '90	0,28 (9)	0,84 (29)			
Robinson, '90				0,13 (8)	versus alle relevante farmaca
Robinson, '90				0,12 (7)	versus TCA's ^d
• Groepstherapie					
Robinson, '90		0,84 (15)			
• Individueel					
Robinson, '90		0,83 (16)			
Verbaal					
Smith, '80		0,96 (26)			varianten van gedragstherapie
Robinson, '90		0,49 (6)			
Robinson, '90			-0,47 (7)		algemeen verbaal versus cognitieve therapie
Robinson, '90			-0,27 (14)		algemeen verbaal versus gedrags-therapie
Robinson, '90			0,37 (8)		algemeen verbaal versus cognitieve gedragstherapie

(Tabel 4.3 vervolg)

Interventie en studie	Ten opzichte van patiënten behandeld met placebo	Ten opzichte van patiënten op de wachtlijst	Ten opzichte van patiënten behandeld met andere type psychologische interventies	Ten opzichte van patiënten behandeld met farmacotherapie	Commentaar
		Effectgrootte 'd' (aantal studies) ^a	Effectgrootte 'd' (aantal studies) ^a	Effectgrootte (aantal studies) ^a	
<i>Gedragstherapie</i>					
Smith, '80		1,18 (18)			
Smith, '80		1,27 (20)			
Robinson, '90		1,02 (12)			
Robinson, '90			-0,24 (8)		versus cognitieve gedragstherapie
<i>Cognitieve therapie</i>					
Eifert, '89 ^c		0,83 (36)			inclusief fobieën, alle uitkomsten wachtlijst en placebo
Dobson, '89		2,15 (10)			
Dobson, '89			0,46 (9)	0,53 (8)	
Dobson, '89			0,57 (7)		exclusief gedragsvarianten
Robinson, '90		0,96 (8)			
Robinson, '90			0,12 (12)		versus gedragstherapie
Robinson, '90			-0,03 (4)		versus cognitieve gedragstherapie
<i>Cognitieve gedragstherapie</i>					
Robinson, '90		0,85 (13)			
<i>Humanistische therapie</i>					
Smith, '80		0,50 (18)			

a) het aantal studies dat in de meta-analyse is gebruikt.

b) ontleend aan Lamberts, Shapiro & Bergin (1986).

c) ontleend aan Lipsey & Wilson (1993), rest ontleend aan Arends & Gageldonk (1996).

d) tricyclische anti-depressiva.

den niet-significant indien gecorrigeerd wordt voor de voorkeur van de onderzoeker (Robinson et al., 1990). Hetzelfde geldt grosso modo voor de verschillen in werkzaamheid tussen diverse anti-depressiva en de verschillen in werkzaamheid tussen de onderzochte vormen van kortdurende psychotherapie. Het placebo-effect bij de toepassing van zorginterventies voor de unipolaire depressie blijkt aanzienlijk te zijn en dit wordt toegeschreven aan de zogenaamde aspecifieke therapiefactoren van Frank als de intensieve therapeutische band, de therapeutische context, een rationale voor de klachten en de behandeling bieden en hoop bieden (Van Dijck, 1985). Er wordt in de meta-analyses

Tabel 4.4: Percentages verbeterde patiënten (behandelsuccessen) in meta-analyses van psychotherapie bij major depressie.

Interventie en studie	Ten opzichte van patiënten behandeld met placebo	Ten opzichte van de voormeting bij dezelfde patiënten	Commentaar
	Percentage verbeterde patiënten (aantal studies) ^a	Percentage verbeterde patiënten (aantal studies) ^a	
Psychotherapie			
Wexler, '92		62 (4)	niet-geslaagd 14%; uitval 20%
AHCPR Guideline, '93	16 (2)	50 (29)	
Gedragstherapie			
AHCPR Guideline, '93		55 (10)	
Cognitieve psychotherapie			
AHCPR Guideline, '93	9 (1)	47 (12)	
Interpersoonlijke psychotherapie			
AHCPR Guideline, '93	23 (1)	52 (1)	
Psychodynamische psychotherapie			
AHCPR Guideline, '93		35 (6)	kortdurende therapie

a) het aantal studies dat in de meta-analyse is gebruikt.

van het psychotherapie onderzoek geen verband gevonden tussen hoogte van het effect en steekproef kenmerken zoals leeftijd, geslacht en aanvankelijke ernst van de problematiek en in de meta-analyses van het psychofarmaca onderzoek geen verband gevonden tussen hoogte van het effect en dosis en duur van de behandeling, leeftijd, percentage vrouwen, steekproefgrootte. Dit wil niet zeggen dat deze kenmerken er niet toe doen maar in de meta-analyses kunnen ze overschaduw worden door andere verschillen (vergelijk Arends & Van Gageldonk, 1996).

Het is belangrijk te realiseren dat de meeste effect-studies slechts een korte follow-up kennen waardoor de werkzaamheid van de diverse zorginterventies op langere termijn niet opgehelderd is. Wel wordt duidelijk dat de bereikte verbetering bij psychotherapie na de behandeling wel aanhoudt (Robinson et al., 1990). Van diverse andere zorginterventies is niet te zeggen dat ze niet werken maar er ontbreekt adequaat uitgevoerd onderzoek. Gedacht moet worden aan de langer durende vormen van psychotherapie en integrale zorg (een combinatie van de drie aangrijpingspunten, zoals bij (dag)klinische behandelingen).

Gezien de onderlinge vergelijkbaarheid qua werkzaamheid van diverse zorginterventies kunnen andere overwegingen een grote rol gaan spelen bij het maken van een keuze zoals de kosten van de interventie, de eventuele bijwerkingen en de aanvaardbaarheid van de interventie voor de patiënt.

Er bestaan in Nederland twee richtlijnen voor behandeling van depressie, die kunnen dienen als normstelling voor de behandeling van depressie: consensus depressie bij volwassenen van het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO, 1995) en de NHG-standaard depressie van het Nederlandse Huisartsen Genootschap (Van Marwijk et al., 1994). Beide richtlijnen zijn op te vatten als beschrijvingen van de best mogelijke en wetenschappelijk onderbouwde zorg bij depressie die in Nederland te realiseren is. De CBO-richtlijn bestrijkt de zorg in de gehele GGZ plus de huisartspraktijk; gaat in op een groot aantal theoretische en methodologische kwesties en spreekt zich uit over zorginterventies en hun uitvoering. De NHG-richtlijn is expliciet beperkt tot de huisartspraktijk.

Beide richtlijnen komen overeen in hun adviezen over biologische zorg-interventies, met name anti-depressiva. Deze zijn een optie bij ten minste matig-ernstige depressie (Van Marwijk et al., 1994; CBO, 1995) en (of) aanwezigheid van vitale en (of) psychotische kenmerken en (of) het falen van psychotherapeutische behandeling (CBO, 1995). Waar mogelijk dient de farmacotherapie te worden gecombineerd met gesprekken (CBO, 1995; Van Marwijk et al., 1994). Specialistische biologische zorg c.q. verwijzing voor bijvoorbeeld niet-monotherapieën en ECT is aangewezen voor ernstige depressie. In beide richtlijnen worden de psychologische zorginterventies als eerste genoemd voor minor depressie en licht tot ernstige major depressie zonder psychotische symptomen. Beide richtlijnen vinden nauwelijks indicaties voor omgevingsgerichte hulp.

4.4 Effectiviteit en proces van zorg

De gezondheidswinst, die in theorie mogelijk is, zal vaak in de klinische praktijk niet behaald worden. Eén reden hiervoor is dat er grote verschillen bestaan tussen een randomized, controlled trial (RCT) en de gewone behandelpraktijk. De patiënten in de behandelpraktijk vormen een zeer heterogene groep terwijl er voor een RCT diverse selectiemomenten zijn voor de deelnemende patiënten. Er zijn meer oorzaken aan te wijzen waarom de theoretische gezondheidswinst in de praktijk niet behaald wordt. Tugwell et al. (1985) hebben het proces geschetst met verschillende fasen die bepalend voor de gezondheidswinst die in de praktijk behaald wordt. Deze fasen worden in de hierna volgende *paragrafen 4.4.1* tot en met *4.4.4* besproken.

4.4.1 Het contact met de gezondheidszorg

Maken patiënten, die er voor in aanmerking komen daadwerkelijk gebruik van de beschikbare interventies voor depressie?

Aangezien in het Nederlands gezondheidszorgsysteem de huisarts de belangrijke poortwachtersrol vervult en het merendeel van depressie behandeling in de eerste lijn plaatsvindt is met name de rol van de huisarts van belang. Volgens van den Brink (CBO, 1994) bezoekt 80% van de patiënten met een depressie in het eerste jaar van die depressie de huisarts, overigens niet altijd vanwege de depressie. In het Nemesi-onderzoek (Nemesi, 1997) wordt gevonden dat 60% van de mensen met een major depressie

hun huisarts consulteren. Ook uit het DEPRES onderzoek (1995) blijkt dat het hulpzoekgedrag bij mensen met een depressie in Nederland hoog is in vergelijking met andere Europese landen; 60% van de mensen met tenminste een minor depressie bezoekt de huisarts en 30% een psychiater of een (psycho)therapeut. Ook dit laatste percentage is hoog vergeleken met het buitenland. Het percentage van ruim 30% van de mensen die depressief zijn en geen enkele vorm van hulp hebben gezocht (Nemesis, 1997) is niet verontrustend hoog. Gecombineerd met de indruk dat de mensen die geen behandeling zoeken over het algemeen minder ernstige en minder langdurige depressies hebben (Coryell et al., 1995) en dat de werkzaamheid van zorginterventies slechts is aangetoond voor de major depressie en (nog) niet voor de minor depressies, lijkt er voornamelijk weinig gezondheidswinst te behalen door het bereik van de zorginterventies te vergroten. Bevolkingsonderzoek (Nemesis) zal meer duidelijkheid moeten geven over de gezondheidstoestand van de depressieve mensen die geen behandeling zoeken.

4.4.2 Herkenning, diagnostiek en indicatiestelling

Worden de mensen met een depressie voldoende herkend en onderscheiden van de mensen zonder deze aandoening en wordt voldoende vastgesteld wie baat zal hebben bij een interventie en wie niet?

Hierbij moet uitgegaan worden van de huidige mogelijkheden voor de diagnostiek en indicatiestelling van depressie, waarbij de differentiaal diagnostiek en indicatiestelling van depressie nog verre van optimaal kunnen zijn. De hoge prevalentie van depressie in de eerste lijn is al eerder genoemd: 55 per 1000. Hiervan wordt minder dan de helft tot tweederde herkend door de huisarts als zijnde depressief. Dit betekent nog niet dat de diagnose ook gesteld wordt. Dit gebeurt slechts bij een kwart van de depressieve mensen (Van den Brink, 1994; Van der Meer et al., 1996). De herkenning is beter bij de ernstige depressies (Ormel et al., 1990; Peeters, 1997). Herkenning blijkt namelijk samen te hangen met de ernst van de symptomen, de ernst van de gevolgen voor het sociaal en beroepsmatig functioneren en de presentatie op het spreekuur. Indien de reden voor consult een psychische klacht betreft is de herkenning door de huisarts beter (Tiemens et al., 1996). Dertig tot zestig procent van de patiënten met een depressie bezoekt de huisarts wegens een somatische klacht (Van den Brink, 1994).

Betekent betere herkenning van depressie ook een betere prognose? Tot op heden is nog niet definitief aangetoond dat herkenning van een depressie door de huisarts de prognose verbetert (Ormel et al., 1990; Tiemens et al., 1996). Dit gegeven, dat herkenning van de depressie door de huisarts niet automatisch leidt tot een gunstiger beloop, geeft aanleiding tot terughoudendheid. Alleen *herkenning* in de eerste lijn levert dus geen substantiële gezondheidswinst op zodat een investering in deze richting niet zinvol lijkt. Het lijkt ook logischer dat eerdere herkenning pas zinvol is als er *ook* adequate behandeling op volgt dus de aandacht kan in eerste instantie beter gericht worden op een verbetering van de behandeling.

Wel is meer onderzoek nodig naar de minor depressies en andere subklinische varianten (vergelijk Ormel et al., 1994). Bij deze ‘milde kant’ van het spectrum van stemmingsstoornissen bestaat onduidelijkheid over de meest passende vormen van zorg.

Dit is van belang omdat bekend is dat 25% van deze beelden binnen twee jaar overgaat in een major depressie (Swinkels & Van Marwijk et al., 1994).

Binnen de GGZ is weinig bekend over herkenning en diagnostiek van major depressie. Het onderwerp indicatiestelling krijgt meer de aandacht. Er is grote behoefte aan meer kennis over patiëntenkenmerken, die een aanwijzing kunnen geven welke zorginterventie gekozen moet worden (Prins & Van Tilburg, 1986). Het onderzoek heeft tot nu toe echter weinig opgeleverd. Een betere indicatiestelling lijkt zeer wenselijk voor de zorg van depressie maar het is de vraag of hier op korte termijn resultaten van verwacht mogen worden. De huidige stand van zaken rondom indicatiestelling kan ook uitgebuit worden. De efficacy van farmacotherapie en psychotherapie ontlopen elkaar weinig zodat de voorkeuren van behandelaar en patiënt een grote rol kunnen spelen in de uiteindelijke therapie keuze; zij het dat naar mate de depressie ernstiger is, eerder voor farmacotherapie gekozen dient te worden, zoals de richtlijnen aangeven.

4.4.3 Uitvoering van de zorginterventie

Worden de behandelingen toegepast volgens de huidige 'state-of-the-art'? En welke effecten worden dan bereikt?

Het gaat dus om de uitvoering van de zorg waarbij de huidige richtlijnen als norm gehanteerd kunnen worden. Er is enige informatie over de toegepaste behandelingen voor major depressie in de eerste lijn. De gegevens lopen uiteen. Minder dan de helft tot tweederde van de depressieve patiënten krijgt behandeling voor hun aandoening door de huisarts. Deze behandeling bestaat uit: psychofarmaca (20% tot 50%); 'counseling' door de huisarts (12% tot 20%) en doorverwijzing naar de GGZ (17% tot 24%). De behandeling met medicatie bestaat bij 30% van de depressieve patiënten uit benzodiazepinen en bij 8 tot 15% uit anti-depressiva (met slechts de helft in adequate dosering) (Van den Brink, 1994). Terluin et al. (1993) vinden voor de behandeling van depressie door de huisarts andere cijfers: 82% gespreksbegeleiding (onduidelijk is of dit éénmalig is of vaker), 53% medicatie met 25% anti-depressiva en 18% benzodiazepinen en 9% doorverwijzing.

In de eerste lijn kan de kwaliteit van de behandeling van de major depressie verbeterd worden. Ten eerste is duidelijk dat benzodiazepinen bij de medicamenteuze behandeling van de major depressie geen waarde hebben en dus niet dienen te worden voorgeschreven. Er zijn voldoende aanwijzingen dat dit in de eerste lijn frequent plaatsvindt en gesteld kan worden dat indien gekozen wordt voor een medicamenteuze aanpak van major depressie slechts anti-depressiva in aanmerking komen. Anti-depressiva worden te weinig effectief ingezet. Slechts de helft van de herkende depressieve patiënten krijgt medicatie, minder dan de helft hiervan krijgt anti-depressiva voorgeschreven met slechts de helft in adequate dosering. Dus minder dan een achtste van de herkende depressieve patiënten wordt medicamenteus adequaat behandeld. De huidige richtlijnen dienen dus beter nagevolgd te worden wat betreft het voorschrijven van anti-depressieve medicatie, qua dosering en duur. Behandeling van depressie bestaat uiteraard niet alleen uit het voorschrijven van anti-depressiva.

Over die niet-medicamenteuze aanpak voor depressie in de eerste lijn bestaat minder consensus. De efficacy van een aantal kortdurende psychotherapieën bij een major depressie is aangetoond maar het lijkt niet nuttig en uitvoerbaar om de huisarts op grote schaal dergelijke therapievormen te laten toepassen. Het zou echter interessant zijn om te onderzoeken wat de huidige psychosociale behandeling van de huisarts nu inhoudt en welk effect deze oplevert. Gedachtig aan de discussie over de specifieke therapiefactoren lijkt het denkbaar een kortdurende, specifieke gesprekstherapie voor depressie te ontwikkelen die speciaal in de eerste lijn door de huisarts toegepast kan worden waarin in ieder geval psycho-educatie een plaats moet hebben. Hier zijn reeds enkele positieve ervaringen mee opgedaan zoals “counseling” door een sociaal werker of kortdurende ‘problem-solving’ therapie door de huisarts (Peeters, 1997).

Het onderzoek naar de Nederlandse GGZ behandelpraktijk voor depressie is uiterst summier. In het buitenland worden grote verschillen geconstateerd in de manieren waarop depressieve patiënten worden behandeld. Zo worden anti-depressiva niet voorgeschreven terwijl daar wel een indicatie voor is, is de duur van de behandeling met anti-depressiva vaak te kort en de dosering te laag (Keller, 1986; Goethe et al., 1988; Munizza et al., 1995). Met de huidige kennis over de Nederlandse GGZ behandelpraktijk voor major depressie is de effectiviteit van de behandeling niet goed vast te stellen en een vergelijking tussen de efficacy van interventies en de gevonden praktijkuitkomsten heeft weinig zin. Echter op grond van de bevindingen uit het buitenland en de sporadische kennis over de Nederlands GGZ praktijk bestaat het sterke vermoeden dat in de ambulante GGZ anti-depressiva effectiever kunnen worden ingezet.

Voor de GGZ geldt dat studies naar de uitvoering van de zorg en ‘outcome’-studies wenselijk zijn. Een noodzakelijke ontwikkeling hierin is de verbetering van de registratie van (de effecten van) zorg bij depressie. Op dit moment gebeurt dat in de GGZ in het algemeen onvoldoende (vergelijk Beenackers, 1995). Er is meer onderzoek nodig. De huidige kennis over het beloop van de unipolaire depressie met een grote kans op terugval, recidieven en een kleine maar niet te verwaarlozen kans op chroniciteit noopt ertoe de aandacht niet exclusief op de acute fase van de behandeling te richten. Er zal meer dan in het verleden aandacht moeten zijn voor de continuering van behandeling van depressie om terugval voor te zijn en eventueel onderhoudsbehandeling om een recidief te voorkomen. Er zijn reeds gunstige effecten gevonden van anti-depressieve medicatie (Davis et al., 1993) en ook cognitieve therapieën (Hosman et al., 1993) ter preventie van terugval. Meer onderzoek is nodig om effectieve behandelstrategieën hiervoor te ontwerpen. Naast het voorkomen van terugval is een vorm van nazorg of onderhoudstherapie aansluitend op de behandeling van de acute fase van de depressie, van belang voor het sociaal en rolfunctioneren op de lange termijn omdat symptoomvermindering nog niet betekent dat het functioneren weer optimaal is. Follow-up onderzoek of kosten-effectiviteits onderzoek met speciale aandacht voor de discrepantie tussen symptoomreductie en het sociaal en rolfunctioneren is onvoldoende gebeurd. Er is meer kennis nodig over de voorspellende factoren voor een ongunstig beloop met veel recidief en eventueel chroniciteit, zodat reeds in een vroeg stadium van de behandeling duidelijk is bij welke patiënten een actieve en intensieve behandeling nodig is om een ongunstige beloop te keren (Spijker, 1997).

4.4.4 Zorgbehoefte en therapietrouw van de patiënt

In hoeverre wenst de depressieve patiënt behandeling en zo ja, houdt de patiënt zich aan de voorgeschreven behandeling?

In de GGZ zal de bereidheid tot behandeling over het algemeen groot zijn maar in de eerste lijn zijn patiënten vaak niet gemotiveerd voor een behandeling voor depressie. Peeters (1997) noemt op basis van onderzoek in het buitenland percentages van 50% tot 80% van de depressieve huisartspatiënten die ook daadwerkelijk behoefte aan en bereidheid tot behandeling hebben. Ook op basis van buitenlands onderzoek, zou 30 % tot 50% van de depressieve patiënten (eerste lijn en gespecialiseerde behandeling) expliciet medicamenteuze behandeling weigeren. Schattingen van de therapietrouw met de zorg voor stemmingsstoornissen in de praktijk variëren sterk. Er zijn weinig redenen om aan te nemen dat het met de zorgbehoefte en therapietrouw van de Nederlandse patiënt heel anders gesteld zal zijn, maar onderzoek op dit gebied is wenselijk. Om de behandelbereidheid en therapietrouw van de patiënt te vergroten zal informatie dat depressie een goed behandelbare aandoening is en uitleg over de behandelmogelijkheden nodig zijn.

4.5 Conclusies

Hoewel er op veel gebieden nog onduidelijkheid bestaat over de stand van zaken betreffende de effectiviteit van de behandeling van de major depressie in Nederland is er geen reden tot grote somberheid. De uitgangssituatie is gunstig. Er is onder professionals sinds de introductie van de diagnostische classificatiesystemen redelijke overeenstemming over diagnostiek en classificatie van depressie hoewel het ruime scala aan stemmingsstoornissen en de grote comorbiditeit de diagnostiek niet eenvoudig maken en de toepassing van de classificatiesystematiek nog verbeterd kan worden. Er is in de literatuur consensus dat behandeling van depressie zinvol is en er zijn richtlijnen opgesteld voor de behandeling van depressie met daarin opgenomen die zorginterventies, die na uitvoerig onderzoek werkzaam blijken te zijn bij de major depressie. Dit geldt voor medicamenteuze therapie met anti-depressiva en voor de kortdurende psychotherapieën als gedragstherapie, cognitieve therapie, de cognitieve gedragstherapie en de interpersoonlijke therapie. De electro-convulsieve therapie is werkzaam bij ernstige depressies waarbij geen verbetering volgde op anti-depressiva.

Vanuit deze uitgangssituatie zal de effectiviteit van de behandeling voor depressie in de praktijk moeten toenemen. Op grond van het literatuuronderzoek is daartoe in dit hoofdstuk een aantal aanbevelingen geformuleerd waarvan de belangrijkste hier nog eens genoemd worden.

De meest concrete aanbeveling betreft de behandeling van depressie in de eerste lijn. Het mag verwacht worden dat juist in de eerste lijn de grootste gezondheidswinst behaald kan worden gezien de hoge prevalentie van depressie in de huisartspraktijk. In de eerste lijn zal de eerste opvang en behandeling dienen plaats te vinden van die depressies, waarbij geen gespecialiseerde behandeling is aangewezen. Bij de medicamenteuze behandeling dient gekozen te worden voor anti-depressiva in plaats van de nu vaak voorgeschreven tranquillizers. Als alternatief voor medicatie dient een kortdurende,

gesprekstherapie, door de huisarts uitgevoerd, ontwikkeld te worden. Patiënten met een groot risico op terugval en recidief dienen geïdentificeerd te worden. De behandeling moet dan gecontinueerd worden en doorverwijzing naar de GGZ is aangewezen. Andere redenen voor doorverwijzing zijn in de NHG richtlijn genoemd: ernstig sociaal dysfunctiëren, psychotische depressie, sterk verhoogd suïcide-risico en onvoldoende effect van de begeleiding en behandeling met anti-depressiva (Van Marwijk et al., 1994). Voor de GGZ zijn er geen aanbevelingen tot wijziging van de behandelpraktijk omdat te weinig bekend is van die behandelpraktijk. De aanbevelingen hebben dan ook betrekking op nader onderzoek naar de uitgevoerde behandelingen in de GGZ en de behaalde uitkomsten met speciale aandacht voor de effectiviteit van de (dag) klinische behandeling voor depressie. Een betere registratie van het proces van de zorg voor depressie en de effecten van de zorg zou een belangrijke stap vooruit kunnen betekenen om de effectiviteit van de behandeling vast te stellen.

Het verschil in aanbevelingen tussen eerste lijn en GGZ kan ten onrechte de indruk wekken dat de zorg voor depressie in de eerste lijn minder adequaat zou zijn. Echter juist het feit dat er in de eerste lijn al veel meer bekend is over de zorg voor depressies maakt concrete aanbevelingen mogelijk wat helaas voor de GGZ nog niet gezegd kan worden. Als laatste de patiënt. Het contact met de zorg voor mensen met een depressie in Nederland mag goed genoemd mag worden en de herkenning van een major depressie door de professional lijkt redelijk goed te zijn, zodat verondersteld mag worden dat mensen met een depressie de zorg kunnen krijgen die nodig is. Maar op grond van de ervaringen in het buitenland mag ook verondersteld worden, dat een aanzienlijk deel van de depressieve patiënten of behandeling weigert of zich niet houdt aan de voorgeschreven behandeling waardoor een aanzienlijk gezondheidsverlies ontstaat. Met de huidige stand van zaken over het beloop van depressies en over de effectiviteit van interventies blijft informatieverstrekking en psycho-educatie aan de patiënt dan ook een hoge prioriteit houden waarbij een actieve houding van de professional gewenst is.

Literatuur

- AHCPDR Depression Guideline Panel. Depression in Primary care: Volume 1. Detection and Diagnosis. Clinical Practice Guideline, Number 5. AHCPDR Publication no. 93-0550. Rockville: Department of Health and Human Services, Public Health Services, Agency for Health Care Policy and Research, 1993a.
- AHCPDR Depression Guideline Panel. Depression in Primary care: Volume 2. Treatment of major depression. Clinical Practice Guideline, Number 5. AHCPDR Publication no. 93-0551. Rockville: Department of Health and Human Services, Public Health Services, Agency for Health Care Policy and Research, 1993b.
- Arends L, Gageldonk A van. Het effect van interventies bij stemmingsstoornissen. Overzicht van meta-analyses en reviews. Utrecht: Nationaal centrum voor Geestelijke volksgezondheid/instituut voor Medische Technology Assessment, 1996.
- Beenackers AAJM. RIAGG-dossiers nader bekeken. Maandblad Geestelijke volksgezondheid 1995; 50: 609-619.
- Birkenhäger TK, Nolen WA, Moleman P. Is er een plaats voor benzodiazepinen bij de farmacotherapie van depressie?: een literatuuroverzicht. Tijdschrift voor Psychiatrie 1992; 34: 465-482.
- Brink W van den. Epidemiologie van depressie in Nederland. In: NVP et al. (red.). Consensusbijeenkomst depressie bij volwassenen. Utrecht: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, 1994: 53-67.
- Brueren M. "Grijze gebieden" bij depressie, waarvoor nog geen richtlijnen te geven zijn. In: NVP et al. (red.). Consensusbijeenkomst depressie bij volwassenen. Utrecht: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, 1994: 156-160.

- Buis WMNJ. Gender-sensitieve benadering van depressies. In: NVP et al. (red.). Consensusbijeenvorming depressie bij volwassenen. Utrecht: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, 1994; 35-52.
- CBO. Depressie bij volwassenen: resultaat van een consensusbijeenvorming gehouden op vrijdag 16 september te Utrecht. Utrecht: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, 1995.
- CBO/NVP. Consensusbijeenvorming depressie bij volwassenen 16 september 1994: stellingen consensus depressie bij volwassenen. Utrecht: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing/Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie 1994.
- Chan CH, Janicak PG, Davis JM. Response of psychotic and nonpsychotic depressed patient to tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatr* 1987; 48: 197-200.
- Coryell W, Akiskal HS, Leon AC, Winokur G, Maser JD, Mueller TI, Keller MB. The time course of nonchronic major disorder Uniformity across episodes and samples. *Archives of General Psychiatry* 1994; 51: 405-410
- Cuijpers P. Bibliotheerapie bij unipolaire depressie: een meta-analyse. *Gedragstherapie* 1995; 28: 279-296.
- Cuijpers P. Psycho-educatie als behandeling van unipolaire depressies: een meta-analyse van de 'omgaan met depressie'-cursus. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 1996; 38: 545-557.
- Davis JM, Wang Z, Janicak PG. A quantitative analysis of clinical drug trials for the treatment of affective disorders. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 175-181.
- DEPRES I. European Depression Patient Study. Initial Results: screener stage. SmithKline Beecham, 1995.
- Dobson KS. A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *Journal of consulting and clinical Psychology* 1989; 57: 414-419.
- DSM. Diagnostic Criteria of the DSM-IV. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994
- Dobson KS. A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *J Consulting Clinical Psychol* 1989; 57: 414-419.
- Dush DM, Hirt HL, Schroeder H. Self-statement modification with adults: a meta-analysis. *Psychol Bull* 1983; 94: 408-422.
- Dijk R van. Is psychotherapie een placebo? *Kwarttaaltijdschrift voor directieve therapie en hypnose* 1985; 5: 104-144
- Eifert GH, Craill L. The relationship between affect behaviour and cognition in behavioural and cognitive treatment of depression and fobic anxiety. (Special issue-depression treatment and theory) *Behaviour change* 1989; 6: 9603.
- Goethe JW, Szarek BL, Cook WL. A comparison of adequately vs inadequately treated depressed patients. *J Nerv Men Dis* 1988; 176: 465-470.
- Greenberg RP, Bornstein RF, Greenberg MD, Fisher S. A meta-analysis of antidepressant outcome under "blinder" conditions. *J Consul Clin Psychol* 1992; 60: 664-669.
- Hosman CMH, Veltman JE, Ruiters M. Stemming maken. versterken van de weerbaarheid. Nijmegen: Research groep Preventie en Psychopathologie, Katholieke Universiteit Nijmegen, 1993.
- Huysen J. De symptomatologie van depressieve stoornissen en angststoornissen: empirisch onderzoek naar de psychische symptomen van depressieve stoornissen en angststoornissen met de Depressie en Angst Lijst. Amsterdam: Benecke, 1993.
- Keller MB. Low levels and lack of predictors of somatotherapy and psychotherapy received by depressed patients. *Archives of General Psychiatry* 1986; 43: 458-466.
- Lambert MJ, Shapiro DA, Bergin AE. The effectiveness of psychotherapy. In: Garfield SL, Bergin AE (red.). *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*. New York: Wiley, 1986.
- Lemmens F, Spijker J, Donker M, Hutschemaekers G. Effecten van zorginterventies bij depressie (achtergrondrapport, intern rapport). Utrecht: Trimbos instituut, 1997.
- Lipsey MW, Wilson DB. The efficacy of psychological, educational, and behavioral treatment: confirmation from meta-analysis. *American Psychologist* 1993; 48: 1181-1209.
- Marwijk HWJ van, Grundmeijer HGLM, Brueren MM, et al. NHG-standaard depressie: Nederlands Huisartsen Genootschap standaard M43. *Huisarts en Wetenschap* 1994; 37: 482-490.
- Meer K van der, Tiemens BG, Brink W van den. Depressie in de eerstelijnsgezondheidszorg; internationale gegevens over prevalentie en behandeling, onder meer uit Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 2135-2139.
- Miller RC, Berman JS. The efficacy of cognitive behavior therapies: a quantitative review of the research evidence. *Psychol Bull* 1983; 94: 39-53.
- Munizza C, Thibaldi G, Bollini P, et al. Prescription pattern of antidepressant in out-patient psychiatric practice. *Psychol Med* 1995; 25: 771-778.
- Nemesis, the Netherlands mental health survey and incidence study (interne publikatie). Utrecht: Trimbos-instituut, 1997.
- Nolen WA. Behandelingsstrategieën; biologische therapievormen kiezen tussen antidepressiva: als eerste stap en bij therapie resistentie. In: NVP et al. (red.). Consensusbijeenvorming depressie bij volwassenen. Utrecht: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, 1994: 125-140.

- Ormel J, Brink W van den, Koeter MWJ, et al. Recognition, management and outcome of psychological disorders in primary care: a naturalistic follow-up study. *Psychol Med* 1990; 20: 909-923.
- Ormel J, Brink W van den, Meer K van der, Jenner J, Giel R. Prevalentie, signalering en beloop van depressie in de huisartspraktijk. *Ned Tijdschr Geeneeskd* 1994; 138: 123-126.
- Peeters FPML. Huisarts en depressieve patiënt: een problematisch duo? *Tijdschrift voor Psychiatrie* 1997; 39: 309-320.
- Prince Henry Hospital. A treatment outline for depressive disorders: the quality assurance project. *Aust N Z J Psychiatry* 1983; 17: 129-146.
- Prins JM, Tilburg W van. Kortdurende psychotherapie bij depressies. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 1986; 28: 661-675.
- Quality Assurance Project. A treatment outline of depressive disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 1983; 17: 129-146.
- Robinson LA, Berman JS, Neimeyer RA. Psychotherapy for the treatment of depression: A comprehensive review of controlled outcome research. *Psychol Bull* 1990; 108: 30-49.
- Smith ML, Glass GV, Miller TI. The benefits of psychotherapy. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1980.
- Spijker J. Beloop van depressie (intern verslag). Utrecht: Trimbos-instituut, 1997.
- Steinbrueck SM, Maxwell SE, Howard GS. A meta-analysis of psychotherapy and drug therapy in the treatment of unipolar depression with adults. *J Consul Clin Psychol* 1983; 51: 856-863.
- Swinkels JA. Welke factoren bepalen het ontstaan, voortbestaan, verdwijnen en terugkomen van een depressie? In: CBO/NVP (red.). Consensusbijeenkomst depressie bij volwassenen. Utrecht: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing/Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, 1994: 68-87.
- Swinkels JA, Marwijk HWJ van. Wat verstaat men onder een depressie en welke verschillende vormen kan men onderscheiden. In: CBO/NVP (red.). Consensusbijeenkomst depressie bij volwassenen. Utrecht: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing/Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, 1994: 11-27.
- Terluin B, Bakker DH de, Verhaak P. Het gebruik van de diagnosen surmenage en depressie in de huisartsenpraktijk. *Huisarts en Wetenschap* 1993; 36: 314-321.
- Tiemens BG, Ormel J. The capricious relationship between recognition and outcome of mental illness in primary care. *Epidemiologica e Psichiatria Sociale* 1996; 5: 160-163.
- Tiemens BG, Ormel J, Simon GE. Occurrence, recognition, and outcome of psychological disorders in primary care. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 636-644.
- Tugwell P, Bennet KJ, Sackett DL, Haynes RB. The measurement iterative loop: a framework for the critical appraisal of need, benefit and cost of health interventions. *Journal of Chronic Diseases* 1985; 38: 339-351.
- Wells KB, Burnam A, Rogers W, Hayes R, Camp P. The course of depression in adult outpatients. Results from the medical outcomes study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 788-794.
- Wells KB, Stewart A, Hays RD, et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989; 262: 914-919.
- Wexler BE, Cicchetti DV. The outpatient treatment of depression: implications of outcome research for clinical practice. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180: 277-286.
- ZFR. Farmacotherapeutisch kompas 1995. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1995.

5 DE ZIEKTE VAN PARKINSON

R.A.C. Roos

5.1 Inleiding

In deze studie is nagegaan wat de werkzaamheid is van verschillende zorginterventies voor de ziekte van Parkinson. Vervolgens is gezocht naar literatuur waaruit zou kunnen blijken wat de gerealiseerde uitkomsten in de praktijk zijn (doeltreffendheid). Verder is de literatuur bestudeerd die inzicht geeft in het proces van zorg en de knelpunten die zich hierbij voordoen om een optimaal effect in de praktijk te realiseren. Van het proces van zorg zijn het contact met de gezondheidszorg, de diagnostiek van de ziekte, de indicatiestelling voor de zorginterventie, de uitvoering van de zorginterventie en de therapietrouw bestudeerd.

De meest gebruikte zorginterventies zijn bestudeerd, namelijk: medicamenteuze therapie van motorische stoornissen en depressie, stereotactische neurochirurgie, fysiotherapie, logopedie, ergotherapie en patiëntenvoorlichting. De zorg in engere zin zoals dagbehandeling en verpleeghuisopname zijn niet systematisch bestudeerd.

Om de studies over werkzaamheid op te sporen is een literatuursearch in MEDLINE gedaan vanaf 1990. Daarin zijn voor de ziekte van Parkinson alle klinische trials, meta-analyses, reviews, guidelines en artikelen over consensus over de behandeling opgezocht. Bij voorkeur is gebruik gemaakt van een systematisch literatuuroverzicht of meta-analyse. Indien deze niet aanwezig waren werden allereerst gerandomiseerde trials gebruikt. Deze werden beoordeeld op kwaliteit door middel van het artikel van Guyatt (Guyatt et al., 1994).

5.1.1 Epidemiologie, pathogenese, klinische beeld, beloop en prognostische factoren

In 1994 hadden in Nederland volgens huisartsenregistraties naar schatting 23.500 personen de ziekte van Parkinson of secundair Parkinsonisme (zie *thema-rapport 1, deel B2, paragraaf 6.1*). Dit is exclusief de 3100 personen met deze aandoening die in het verpleeghuis waren opgenomen. In 1994 kregen naar schatting 6000 personen deze aandoening en zijn er 855 aan overleden hetgeen leidde tot 6300 verloren levensjaren.

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson is er sprake van een degeneratie van dopamine producerende cellen in de substantia nigra (zwarte kern in de hersenstam), wat leidt tot depigmentatie en vorming van Lewy lichaampjes. Het gevolg is dat deze cellen geen dopamine meer maken en afgeven aan de projectiegebieden (putamen, frontale en limbische cortex). Hierdoor zullen bij verlies van 80% van de cellen de stoornissen optreden. Overigens bleek 25% van de patiënten met de klinische verschijnselen van de ziekte van Parkinson bij obductie deze afwijkingen niet te hebben (Hughes et al., 1992).

Een onderliggende oorzaak van de zenuwceluitval is niet bekend, waarschijnlijk spelen zowel genetische als omgevingsfactoren een rol. Theorieën over toxiciteit van zuur-

stof-radicalen hebben wel een plaats gekregen in het denken over het pathofysiologische mechanisme, maar tot nu toe zonder gevolgen voor de behandeling.

De ziekte van Parkinson wordt gekenmerkt door de volgende vier hoofdsymptomen:

- het moeilijker beginnen van bewegingen (akinesie), het trager uitvoeren van bewegingen (bradykinesie) en een totale afname van beweging (hypokinesie);
- trillen in rust van ledematen en gelaat (rusttremor);
- spierstijfheid (rigiditeit);
- stoornissen in de houding.

Volgens criteria van de UK-Brain-Bank moeten bradykinesie en een van de overige drie hoofdsymptomen aanwezig zijn, een aantal andere symptomen uitgesloten zijn en tenminste drie symptomen die het begin en het beloop kenmerken ter ondersteuning aanwezig zijn voordat de definitieve diagnose ‘ziekte van Parkinson’ gesteld kan worden.

Elk van de genoemde symptomen kan het eerste symptoom zijn. Veelal zullen de eerste symptomen lange tijd vrij onopgemerkt blijven en alleen bij stress en vermoeidheid zichtbaar zijn. Het meest opvallend is dat voor de tremor. Het uitvoeren van dagelijks uitgevoerde automatische bewegingen zoals tanden poetsen of voeten vegen wordt moeilijker en uiteindelijk onmogelijk. Met de duur van de ziekte nemen de klachten en verschijnselen toe en zal ook de afhankelijkheid van de omgeving toenemen. Het uitgesproken beeld is dat van een traag bewegende, gebogen lopende, “schuifelende” persoon met een strak, wat saai en somber uitziend gelaat. Spraak- en slikstoornissen zijn vaak aanwezig. Dagelijkse handelingen zoals het uit de stoel opstaan en het omdraaien in bed gaan moeilijk. Het lopen zal vrijwel onmogelijk worden en de patiënt is dan aangewezen op een rolstoel. Mictiestoornissen treden in het beloop vrijwel altijd op. Opname in een verpleeghuis is uiteindelijk veelal onvermijdelijk.

Prognostische factoren die een slechter beloop voorspellen zijn het hebben van een hypokinetisch syndroom en het ontwikkelen van dementie.

Aandoeningen die vaker bij de ziekte van Parkinson voorkomen zijn depressie (40%) en dementie (10%).

(Intermediaire) uitkomsten waarmee effecten van behandeling kunnen worden gemeten zijn de primaire motorische verschijnselen zoals beschreven bij de hoofdsymptomen. Andere uitkomsten zijn de functionele beperkingen, verlies van zelfstandigheid en depressieve klachten.

5.2 Beoordeling van uitkomsten en proces

5.2.1 Contact met de gezondheidszorg

Er is een asymptomatisch voorstadium van geleidelijke progressie van de zenuwceluitval. Het beloop hiervan is niet bekend. Tot nu toe zijn er geen medicijnen of behandelingen bekend die dit pathogenetische proces gunstig beïnvloeden of het optreden van de eerste verschijnselen uitstellen.

In de beginfase van het symptomatische stadium zijn de klachten en verschijnselen niet specifiek en weinig uitgesproken. Er zijn geen studies bekend van zorginterventies

uitgevoerd in dit vroege stadium. Voorlichting zou eventueel passend kunnen zijn, maar het effect hiervan is niet bekend.

Na de beginfase kan de patiënt een fase ingaan waarbij toepassing van bestaande zorginterventies wel aangewezen is. Indien de patiënt te lang wacht, is er sprake van gezondheidsverlies doordat de patiënt al eerder baat zou kunnen hebben gehad van de zorginterventie. Uitstel van de behandeling leidt overigens niet tot gezondheidsverlies zodanig dat de patiënt in een irreversibel stadium komt waarbij een behandeling geen effect meer heeft.

Het blijkt dat er in de praktijk daadwerkelijk sprake is van patiëntdelay. Wanneer de patiënt zich voor het eerst presenteert kan de ziekte al vele jaren, soms al 25 jaar, aanwezig zijn. Bij vrouwen is de delay groter dan bij mannen (Roos et al., 1996). Een signaal dat de patiënt mogelijk al eerder baat zou hebben gehad bij de zorginterventie is de mate waarin bij het eerste contact met de gezondheidszorg met een zorginterventie gestart wordt. Onbekend is echter hoe vaak dit gebeurt. In welke mate er nog patiënten zijn die helemaal nooit met de gezondheidszorg in contact komen is niet bekend.

Conclusie

Vroege opsporing van patiënten in een asymptomatisch stadium zal geen gezondheidswinst opleveren en kan zelfs nadelig zijn omdat personen alleen maar met een diagnose worden geconfronteerd zonder therapeutische consequenties. Het verkleinen van de patiëntdelay zou mogelijk gezondheidswinst kunnen geven, maar de omvang hiervan is niet bekend.

5.2.2 Diagnostiek

De diagnose ‘ziekte van Parkinson’ is een klinische diagnose en berust op herkenning van een symptomencomplex. Wanneer alle hoofdsymptomen aanwezig zijn is de diagnose eenvoudig en zal de juiste behandeling worden ingesteld. Wanneer na het instellen van therapie een effect uitblijft, hetgeen in 10% van de gevallen zo is, zal aan de diagnose getwijfeld moeten worden (Yahr et al., 1969; McDowell et al., 1970).

Uit postmortaal onderzoek blijkt dat 25% van de patiënten bij wie de ziekte van Parkinson gediagnostiseerd was, niet de kenmerkende pathologische verschijnselen heeft (Hughes et al., 1992). Voor de individuele patiënt zal dit geen invloed op de kwaliteit van leven hebben gehad omdat bij het hypokinetisch syndroom toch de daarvoor beschikbare therapie gegeven zal zijn.

Conclusie

Voor Nederland is het onduidelijk of de diagnose ziekte van Parkinson te laat of te vaak wordt gesteld en of dit therapeutische consequenties heeft. Mogelijk is hier gezondheidswinst te behalen, hoewel de patiënt niet gebaat is bij het in een te vroeg stadium

stellen van de diagnose omdat, gezien de grote variatie in beloop van de ziekte, precieze informatie in een zo vroeg stadium niet zinvol is. Wel blijft het van belang tijdig aan de diagnose te denken om overbodige verwijzingen en aanvullende diagnostiek te voorkomen.

5.2.3 Zorginterventies

Medicamenteuze therapie

De medicamenteuze behandeling is geheel gebaseerd op het aangetoonde dopamine tekort in het striatum ten gevolge van de uitval van dopamine producerende zenuwcellen in de substantia nigra.

Het belangrijkste medicament, levodopa, wordt omgezet tot het werkzame dopamine. Andere stoffen (dopamine-agonisten), zoals bromocriptine, lisuride, pergolide en apomorphine, imiteren de werking van dopamine. Weer andere medicijnen, zoals selegiline en tolcapone, remmen de afbraak van dopamine. Amantadine heeft een indirect dopaminerg effect. De medicijnen met een lange halfwaardetijd of een langzame afgifte zouden op theoretische gronden door een minder stootsgewijze toediening, op langere termijn een gunstiger effect hebben op de dopamine receptor (Mouradian et al., 1988; Fabbrini et al., 1988). Voorbeelden hiervan zijn de medicijnen met een langzame afgifte (Sinemet CR en Madopar-HBS) en dopamine-agonisten met een langere halfwaardetijd.

De belangrijkste uitkomsten die nagestreefd worden zijn de vermindering van motorische verschijnselen, met mogelijk een verbetering van functionele beperkingen. Andere maten zijn het later beginnen met levodopa of het later optreden van responsfluctuaties bij het gebruik van levodopa. Responsfluctuaties zijn snelle wisselingen van de motoriek in samenhang met de bloedwaarde van levodopa. Bij langdurig gebruik van levodopa neemt het effect af en is het minder voorspelbaar (on-off reacties). Er zijn niet alleen positieve effecten van dopaminerge medicatie. In het beloop van de ziekte kunnen, met name door dopaminerge medicatie geïnduceerd, psychotische klachten en verschijnselen ontstaan. Het is niet te voorspellen wie deze ongewenste bijwerking zal krijgen. Als een patiënt psychotische verschijnselen ontwikkelt zal bezien moeten worden of verlaging of stoppen van de dopaminerge medicatie deze verschijnselen doet verminderen.

Uitkomsten

De *werkzaamheid* van de medicamenteuze behandeling voor de ziekte van Parkinson is niet samengevat in een meta-analyse of systematisch overzichtsartikel. De belangrijkste basis voor de behandeling is momenteel een eind 1994 verschenen consensus waarin het gebruik van alle anti-parkinson medicamenten besproken wordt (Koller et al., 1994; Marsden, 1994).

De werkzaamheid is voor wat betreft *levodopa* en later ingevoerde dopaminerge medicijnen niet gebaseerd op gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies. Het effect van levodopa is overtuigend op basis van vele jaren klinische ervaring. Het

gebruik van levodopa is de hoeksteen van de behandeling. Het grootste probleem hierbij is dat het effect na enige tijd afneemt en minder voorspelbaar wordt.

In een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie naar het effect van medicatie met een langzame afgifte van levodopa in vergelijking met gewone levodopa bij patiënten met responsfluctuaties bleek de vertraagde afgifte minder responsfluctuaties te geven (Wolters, 1992). Dit is ook aangetoond in een open studie (Cedarbaum et al., 1990). Er wordt nog gewerkt aan een Cochrane protocol.

Er zijn geen gepubliceerde placebo-gecontroleerde studies naar het effect van *dopamine imiterende stoffen* (dopamine agonisten) bij patiënten die nog geen medicijnen hebben (zogenaamd 'de novo'). Het combineren van levodopa met een dopamine agonist (combinatietherapie) is lang onderwerp van discussie geweest. Een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde trial bij een kleine patiëntengroep met bromocriptine en levodopa bijvoorbeeld, gaf geen afname te zien van responsfluctuaties na 4 jaar (Weiner et al., 1993), andere trials daarentegen geven echter geen eenduidige resultaten. Omdat er geen eenduidige resultaten zijn wordt in Cochrane verband een systematisch literatuuroverzicht gemaakt en een meta-analyse uitgevoerd. Tijdens het schrijven van dit hoofdstuk was het resultaat hiervan nog niet bekend. Van cabergoline is een gerandomiseerde studie verschenen bij patiënten die onvoldoende reageerden op levodopa combinaties (Hutton et al., 1996). Deze patiënten kregen placebo of cabergoline. Er was een verbetering van motorische functies en functies met betrekking tot de activiteiten van dagelijks leven (ADL-functies). Het effect van apomorfine is in enkele *niet* gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies bestudeerd. Er werd een effect op motorische verschijnselen en functie-tests aangetoond. Er is van apomorfine een overtuigend klinisch effect. Het grote nadeel van apomorfine is dat het niet oraal kan worden toegediend.

Over stoffen die de *afbraak van dopamine remmen* zijn, met name over selegiline, diverse trials verschenen. In de grootste gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie bij patiënten met beginnende Parkinson (DATATOP) bleek selegiline te leiden tot 12 maanden uitstel van het gebruik van levodopa (The Parkinson Study Group, 1989). De Italiaanse en Britse studies met grote aantallen patiënten waren wel gerandomiseerd, maar hadden het nadeel open te zijn (The Italian Parkinson Study Group, 1992; The Parkinson's Disease Research Group in the UK, 1993). Wel hadden zij een functionele uitkomstmaat waarop een gering effect aangetoond kon worden ten opzichte van placebo. Van tolcapone (een COMT-remmer) die de afbraak van dopamine remt, werd alleen een zeer kleine studie met tien patiënten gevonden (Davis et al., 1995). In een recent gepubliceerde placebo gecontroleerde dubbel blinde studie bleek tolcapone werkzaam te zijn en tegelijk de bijwerkingen van levodopa te kunnen verminderen (Kurth et al., 1997).

Over *amantadine*, al dan niet in combinatie met levodopa, zijn begin jaren 70 diverse gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies verschenen (Parkes et al., 1970; Fieschi et al., 1970; Timberlake & Vance, 1978). Er was ten hoogste een kortdurend effect op intermediaire uitkomstmaten (motorische verschijnselen).

In de consensus uit 1994 worden de volgende richtlijnen gegeven voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Veelal zal met selegiline (een remmer van dopamine afbraak) gestart worden vanwege het symptomatische effect hiervan. Het lang bespro-

ken beschermende effect op de afbraak van zenuwcellen is onvoldoende onderbouwd. Ongeacht de leeftijd kan begonnen worden met amantadine. Op hogere leeftijd (> 60 jaar) is de kans op negatieve effecten hiervan op de cognitie groter. Het geven van dopamine-imiterende stoffen wordt vooral gezien als toevoeging aan de levodopa. Voldoende bewijs om deze vroeg als monotherapie te starten ontbreekt of er is sprake van een gering effect. Het begin met levodopa wordt bepaald door het moment dat de ziekte het werk of de dagelijkse activiteiten in ernstige mate stoort. De voorkeur gaat dan uit naar het voorschrijven van slow-release vormen, gezien de effecten op langere termijn.

Er zijn, zeker in Nederland, geen *studies naar de doeltreffendheid* gedaan die een representatief beeld geven van de effecten in de dagelijkse praktijk.

Proces

De *indicatiestelling* is niet te baseren op subgroepanalyses in trials of analyse van heterogeniteit tussen diverse trials waaruit een groter of kleiner effect voor bepaalde groepen zou kunnen blijken. Er kan dus alleen gebruik worden gemaakt van de in- en exclusiecriteria van de diverse trials en de consensus voor het bepalen van de indicatiecriteria.

Het bepalen van het moment waarop met medicatie begonnen moet worden is in de wetenschappelijke literatuur vele jaren onderwerp van discussie geweest. Sommigen veronderstelden dat een vroeg begin vaker aanleiding gaf tot responsfluctuaties. Er is nu consensus dat het juiste begin wordt bepaald in samenspraak met de patiënt. Wanneer de patiënt in zijn dagelijkse activiteiten belemmerd wordt is het juiste moment aangebroken. De indicatiestelling is dus niet met objectieve criteria vast te stellen maar berust op het oordeel van de arts en de patiënt. Het blijkt dat vooral bradykinesie en houdingsveranderingen factoren zijn die het beginnen met behandeling aangeven (McDermott et al., 1995).

Ook in de consensus uit 1994 is de indicatiestelling voor het starten met levodopa het moment dat werk of dagelijks leven ernstig door de ziekte gehinderd wordt. Alvorens zover te komen kunnen klachten (vooral tremor) met amantadine, selegiline en/of anticholinergica bestreden worden. Wanneer de respons op levodopa afneemt moeten directe dopamine-agonisten toegevoegd worden, eventueel een zogenaamde COMT-remmer (remmer van een afbraakenzym).

Het is dus moeilijk om expliciete criteria aan te wijzen om kwaliteit van de indicatiestelling in de praktijk te beoordelen. Ondanks deze beperking is een Noorse studie bekend onder bewoners van 40 verpleeghuizen waarin door neurologen beoordeeld is of patiënten met de ziekte van Parkinson medicatie kregen (Larsen et al., 1991). Er waren 169 patiënten waarvan bij 18% de diagnose nog niet eerder was gesteld. Van de overige, reeds bekende patiënten kreeg iedereen medicatie. Sommige bewoners kregen anti-parkinsonmedicatie zonder dat ze de ziekte van Parkinson hadden. Er is geen Nederlandse studie bekend, bijvoorbeeld een audit-studie, waarin de kwaliteit van de indicatiestelling is beoordeeld.

Over de *uitvoering*, bijvoorbeeld over de dosering, is een norm te halen uit de uitvoering van de trials en de besproken consensus. In de voornoemde Noorse studie is informatie verzameld over de uitvoering van de interventie (Larsen et al., 1991). Van de 138 patiënten die behandeld werden voor de ziekte van Parkinson kregen 80 patiënten optimale behandeling (58%). Van de overige 58 werd de medicatie veranderd, waarbij 36

patiënten (62%) in functie verbeterden. Over de doseringen en follow-up van patiënten met de ziekte van Parkinson is in Nederland niets bekend.

De *therapietrouw* is bij de ziekte van Parkinson beperkt onderzocht. In één studie bleek bij 3% de medicatie in het bloed niet te detecteren tijdens routine onderzoek op de polikliniek, hetgeen werd toegeschreven aan therapie-ontrouw (Copeland et al., 1994). Gezien het voor de patiënt zo direct merkbare effect is het verder ook aannemelijk dat het overgrote deel van de patiënten nauwkeurig zijn medicatie inneemt. Bovendien is de Parkinsonpatiënt eerder geneigd zijn leven naar het opgegeven schema in te richten dan andersom.

Conclusie

Met name in de latere stadia van de ziekte is een goede afweging van de voor te schrijven medicatie van groot belang. Aandacht, tijd en ervaring met deze afweging zijn van groot belang om het gewenste resultaat te bereiken. De Cochrane Collaboration zal in komende jaren verdere conclusies kunnen geven over toe te passen medicamenteuze interventies.

Op basis van enkele goed uitgevoerde trials en consensus-artikelen is een zekere norm te stellen voor de behandeling met medicamenten. Het moment van starten van de behandeling is subjectief en is met name bepaald door de mate van ADL-beperkingen zoals ervaren door de patiënt. De medicatie bestaat uit dopaminerge stoffen. Er zijn geen gegevens over de gerealiseerde effecten in de praktijk. Uit buitenlands onderzoek blijkt dat aanpassing van de medicatie in een deel van de patiënten tot extra gezondheidswinst kan leiden. Voor Nederland zijn hierover geen gegevens bekend. De *therapietrouw* is niet veel onderzocht maar de indruk is dat dit geen knelpunt is in het realiseren van optimale gezondheidswinst.

Chirurgische therapie

De chirurgische behandeling is erop gericht om bepaalde regelcircuits in de basale gangliën van de hersenen te onderbreken. Van oudsher werd een thalamotomie uitgevoerd om met name de tremor en de rigiditeit te behandelen. Hierbij wordt een letsel in de thalamus aangebracht. De laatste tijd is er meer aandacht voor andere delen van de hersenen (globus pallidus en nucleus subthalamicus). Naast het aanbrengen van beschadigingen wordt ook stimulatie van hersendelen toegepast. Bij een andere type chirurgische behandeling worden foetale cellen uit de hersenstam ingebracht in een deel van de hersenen.

De belangrijkste beoogde uitkomst is verbetering van de motorische symptomen en/of afname van dopamine geïnduceerde dyskinesieën, leidend tot toename in functies als lopen en handvaardigheid en afname van de afhankelijkheid.

Uitkomsten

De *werkzaamheid* van chirurgische interventies is niet in gerandomiseerd onderzoek vastgesteld.

Pallidotomie is bestudeerd in 18 patiënten die geopereerd wilden worden (Dogali et al., 1995). Alle symptomen en functies verbeterden, bij gelijk blijvend gebruik van

dopamine-achtige medicatie bij controle na 1 jaar. Zeven patiënten die qua ernst en prognostische factoren vergelijkbaar waren dienden als controle groep en gingen verder achteruit. In een retrospectief vergelijkende studie werden medicamenteuze behandeling, thalamotomie en transplantatie van foetale cellen vergeleken (Jimenez et al., 1994). De groepen verschilden onderling, maar werden in de tijd met zichzelf vergeleken. Een jaar na de ingreep werd bij de laatste groep (transplantatie) een stabilisatie in functioneren gevonden, de medicamenteus behandelde groep ging achteruit en de thalamotomie groep ging na een kortstondige verbetering achteruit. Een follow-up studie zonder controle groep gaf weinig zekerheid over het klinisch relevante effect bij transplantatie van foetale cellen (Defer et al., 1996). In een grote open, ongecontroleerde, niet gerandomiseerde studie met 117 patiënten werd het effect van thalamusstimulatie onderzocht (Benabid et al., 1996). Daarbij had stimulatie een goed effect op motorische symptomen.

In Nederland loopt een gerandomiseerde studie naar het effect van stimulatie versus thalamotomie. De instroom van patiënten bij deze studie is beperkt door de in- en exclusie criteria.

Studies naar de *doeltreffendheid* zijn in Nederland beperkt uitgevoerd. Hierbij bleek in een groot retrospectief onderzoek dat bij tremoren 80% verbetering te bereiken was. Het percentage bijwerkingen ligt tussen de 2 en 6% (Speelman, 1991).

Proces

De *indicatiestelling* is beperkt. Aanvankelijk bestond deze uit tremor en rigiditeit (voor een thalamusoperatie). De laatste tijd kunnen daar hypokinesie en dyskinesieën aan worden toegevoegd (voor pallidotomie). Er zijn momenteel 4 centra in Nederland die stereotactische operaties bij Parkinsonpatiënten uitvoeren. Het is niet duidelijk of meer patiënten voor een chirurgische ingreep in aanmerking zouden moeten komen. Allereerst zal altijd getracht moeten worden met medicamenteuze therapie een voldoende effect te bereiken. Patiënten die eventueel in aanmerking komen zijn bij de neuroloog onder behandeling. De meeste neurologen zijn bekend met de chirurgische mogelijkheden en indicaties, het is niet bekend wanneer en hoe vaak deze therapeutische mogelijkheid ter sprake komt tijdens het spreekuur. De instroom voor de stimulatie-studie is beperkt door de gehanteerde instroomcriteria en de zeer hoge kosten. Bij latere toepassing zal deze interventie naar verwachting tot een kleine groep beperkt blijven. Transplantatie wordt in Nederland niet toegepast.

Over de optimale *uitvoering* bestaat nog veel onzekerheid, zoals over de locatie in de hersenen.

De *therapietrouw* is hier niet van toepassing.

Conclusie

De werkzaamheid van chirurgische interventies zijn nog maar beperkt onderzocht. Wel lijkt er een effect van thalamotomie en stimulatie op motorische verschijnselen. Over transplantatie van foetale cellen bestaat geen duidelijkheid. De indicatiestelling is echter beperkt tot niet meer op medicatie reagerende patiënten. Over de uitvoering bestaat op een aantal punten nog geen duidelijkheid. Als nadeel geldt het operatierisico en infectiegevaar. De mate waarin met deze zorginterventies op populatie niveau gezondheidswinst te behalen valt is beperkt.

Niet-medicamenteuze, niet-chirurgische therapie: patiëntenvoorlichting, oefentherapie, logopedie en ergotherapie

Zoals al beschreven komen bij patiënten met de ziekte van Parkinson motorische stoornissen voor. Verondersteld wordt dat fysiotherapie hierbij werkzaam kan zijn. De uitkomsten hierbij zijn het bewegen en blijven bewegen, zoveel mogelijk gebruikmakend van individuele mogelijkheden. Ergotherapie zou werkzaam kunnen zijn in het compenseren van de beperkingen in ADL door het aanpassen van de omgeving. Ook spraakproblemen en slikproblemen komen in meer dan de helft van de patiënten voor. Met logopedie wordt beoogd een duidelijkere spraak te bevorderen en het risico op verslikken te verkleinen. Tot slot zijn vermindering van afhankelijkheid en bevordering van kwaliteit van leven beoogde doelen.

Uitkomsten

De *werkzaamheid* van patiëntenvoorlichting is in een gerandomiseerde studie bij 290 uit een aangeschreven groep van 400 onderzocht (Montgomery et al., 1994). In deze studie werd het effect onderzocht van uitleg over de ziekte en van een systematisch oefenprogramma aan de hand van het functioneren en kwaliteit-van-levenvragenlijsten. Daarnaast werd het bevorderen van de therapietrouw nagestreefd. De interventie bestond uit verslagen aan artsen en uit een schriftelijke interventie per post voor de patiënt met op het individu afgestemde adviezen op basis van informatie verzameld door middel van vragenlijsten. De controle groep kreeg alleen maar vragenlijsten. De follow-up was 6 maanden. De groepen bleken wat betreft ernst van de ziekte gelijk te zijn aan het begin van de studie. De interventiegroep deed na 6 maanden meer oefeningen, waren motorisch beter en tevens bezochten zij minder vaak de dokter. De kwaliteit van leven schaal gaf een verbetering in het omgaan met de ziekte te zien, hoewel er geen significante verbetering te zien was in de globale uitslag van de schaal, ook niet voor partnerscores.

In een gerandomiseerde, enkelblinde cross-overstudie is normale lichamelijke activiteit vergeleken met een intensief revalidatieprogramma (intensieve oefeningen gedurende 4 weken) (Comella, 1994). Er was een verbetering in ADL en motorische scores na het interventieprogramma. Nadat het oefenprogramma gestopt was, werden zij 6 maanden gevolgd. Het bleek dat zij niet meer oefenden en terugvielen op het oude niveau.

In enkele kleinere open studies werd de invloed van oefentherapie bij patiënten met de ziekte van Parkinson onderzocht (Pederson et al., 1990; Formisano et al., 1992; Soliveri et al., 1992). De effecten waren gering. Soms verbeterde alleen een objectieve maat zonder dat de patiënt subjectief verbeterde.

In een gerandomiseerd groepsrevalidatie programma bleek dat de interventiegroep na een jaar de functionele status had behouden, minder bradykinesie had en een verbetering in psychologisch welbevinden had (Gauthier et al., 1987). De twee groepen waren vergelijkbaar voor het begin en hadden vergelijkbare co-interventies gehad. De follow-up was 6-12 maanden en een 'intention to treat' analyse was uitgevoerd. In een gerandomiseerd onderzoek naar de invloed van een 'health management program' bleek er voor de patiënt geen grotere tevredenheid of minder medische consumptie op te treden (Mercer, 1996).

In een systematisch literatuur overzicht zijn alle artikelen over logopedische interventies bestudeerd die via MEDLINE van 1966-1992 werden gevonden en evenals de

artikelen die in de referentielijst van deze MEDLINE-artikelen stonden (Pearson, 1995). Er werden 4 artikelen gevonden waarvan drie gerandomiseerde studies. Het aantal patiënten in iedere groep was klein. In een studie konden 4 van de 10 controles niet geëvalueerd worden. In de grootste studie (26 personen) was het effect kortdurend (vergelijking tussen periode met therapie ten opzichte van periode zonder). Over de laatste studie (6 matched pairs) worden geen aspecten van kwaliteit gegeven, maar er was wel een verbetering in objectieve maten. De auteur concludeert dat er een kortdurend klinische verbetering is door logopedie.

Er zijn geen studies over de *doeltreffendheid* van deze zorginterventies.

Proces

De *indicatiestelling* is niet goed vast te stellen. Als de werkzaamheid al is vastgesteld dan kan de aanwezigheid van het betreffende probleem, bijvoorbeeld een spraakprobleem, een indicatie zijn. Dit kan dan een betrekkelijk grote groep betreffen. Wie echter meer of minder baat zal hebben is niet vast te stellen. In de praktijk is de kwaliteit van de indicatiestelling niet te beoordelen door het ontbreken van normen en gegevens over de praktijk.

Over de *uitvoering* is geen goede norm te stellen. Onduidelijk is welke uitvoering het grootste effect zal geven. De informatie uit trials is te beperkt. De informatie over de praktijk ontbreekt.

De *therapietrouw* lijkt mogelijk in ieder geval voor de oefentherapie van belang en waarschijnlijk ook voor andere paramedische interventies. Uit de praktijk ontbreekt iedere informatie.

Conclusie

Er lijken enige aanwijzingen te zijn voor een effect van sommige paramedische interventies. Er waren echter weinig trials. Deze waren echter soms niet eenduidig, uitgevoerd bij kleine groepen of hadden onvoldoende kwaliteit. Het effect was bovendien vaak gering. Mogelijk is er van deze interventies gezondheidswinst te verwachten. Een goed oordeel is echter niet mogelijk.

Therapie bij depressie

Depressie komt bij een grote groep patiënten met de ziekte van Parkinson voor. De precieze onderliggende oorzaak is niet bekend.

Uitkomsten

De *werkzaamheid* van farmacologische interventies is in een goede meta-analyse samengevat (Klaassen et al., 1995). Er werden 12 trials gevonden en beoordeeld op kwaliteit. Slechts 4 artikelen hadden een kwaliteitsscore boven de 50%. In deze studies werd over het algemeen geen depressieschaal gebruikt. Er zijn dus geen goede empirische gegevens over het effect van farmacologische behandeling van depressie bij de ziekte van Parkinson.

Er zijn, voor zover bekend, geen studies naar de *doeltreffendheid*. De indruk is dat het effect even groot is als bij niet-Parkinsonpatiënten.

Proces

De *indicatiestelling* is in ieder geval de aanwezigheid van depressie. De diagnostiek van depressie is in het algemeen moeilijk, maar bij de ziekte van Parkinson in het bijzonder. Hoofdsymptomen als traagheid, initiatief verlies, vlakheid in reacties en gedrukte stemming komen bij beide voor en kunnen als zodanig toegeschreven worden aan de ziekte van Parkinson zelf. Naar verwachting is er sprake van onderdiagnostiek, hoewel exacte gegevens ontbreken.

Over de *uitvoering*, zoals de doseringen en follow-up van patiënten met de ziekte van Parkinson is eveneens niets bekend.

Over de *therapietrouw* is bij dit onderwerp niets bekend.

Conclusie

Depressie komt bij de ziekte van Parkinson veel voor. Een effect van de medicamenteuze behandeling is bij depressie in zijn algemeenheid aangetoond. Op basis van klinische ervaring lijkt de farmacologische behandeling ook effectief bij de ziekte van Parkinson. Waarschijnlijk is er sprake van onderdiagnostiek en kan hier gezondheidswinst worden behaald.

5.3 Toekomstige ontwikkelingen

Inzicht in het *pathogenetische mechanisme* is belangrijk om nieuwe zorginterventies te kunnen ontwikkelen. Een belangrijke ontwikkeling in dit verband is het onderzoek naar de rol van zuurstof-radicalen en stoffen die het nadelige effect hiervan beperken. De komende jaren zal duidelijk worden of hier werkzame zorginterventies uit voort komen.

Diagnostiek van de ziekte van Parkinson is moeilijk, echter met de nieuwe PET- en SPECT-liganden lijkt het voor het eerst mogelijk te worden verschillende vormen van parkinsonisme te onderscheiden (Marek et al., 1996; Booij et al., 1997) Dit onderscheid kan mogelijk bijdragen aan de keuze van de medicamenteuze behandeling in het individuele geval. De verwachting is dat deze vormen van onderzoek het inzicht in het pathofysiologisch mechanisme kunnen vergroten. Ze spelen echter nog geen rol spelen in de vroege diagnostiek omdat de behandeling in een asymptomatisch stadium nu nog niet mogelijk is.

Er zullen op korte termijn drie nieuwe dopamine-agonisten op de markt komen. De vraag is wat hier de meerwaarde van zal zijn gezien het geringe verschil in farmacokinetiek en -dynamiek. Tolcapone is een ander medicijn dat werkt via het remmen van de afbraak van dopamine. Hiervan wordt een additief effect verwacht.

Nieuwe technische ontwikkelingen op het gebied van de chirurgie hebben de mogelijkheden hiervan doen toenemen. Door groot enthousiasme over stimulatie werd goed onderzoek geremd. Desondanks zijn enkele goed trials gestart. Onder andere in Nederland is recent onderzoek opgezet naar de beste plaats (thalamus versus pallidum) en techniek (coagulatie versus stimulatie). Toekomstige ontwikkelingen zullen gaan naar minder invasieve lokale laesies en lokale stimulaties, elk met een eigen indicatiestelling. Het indicatiegebied zal vooralsnog beperkt blijven.

Nog vele vragen bij transplantatie zoals over de aard van de cellen, voor- en nabehandeling, plaats van inbrengen en langere termijn follow-up zijn niet opgelost. De aanvankelijk grote aandacht voor de klinische toepassing is afgenomen en men is weer doorgegaan met het experimentele laboratorium onderzoek.

Het doel van gentherapie is genen te introduceren die de dopamineproductie aanzetten of een herstellende of beschermende werking op zenuwcellen hebben. Gentherapie laat bij dierexperimenten interessante resultaten zien. Het is nog zeer de vraag of en zo ja, wanneer gentherapie een plaats bij de behandeling van de ziekte van Parkinson zal verwerven.

5.4 Beschouwing

Het onderzoeken van de werkzaamheid van de zorginterventies en het proces van zorg bij patiënten met de ziekte van Parkinson op basis van bestaande literatuur, is een moeizaam proces gebleken. Gemeten met de huidige maatstaven blijkt veel tot vrijwel alle onderbouwing voor het geven van zorg incompleet te zijn of zelfs volledig te ontbreken. Anderzijds mogen er overigens wel andere maatstaven gebruikt worden voor de bewijsvoering over de werkzaamheid van zorginterventies als er zeer uitgesproken effecten zijn of informatie over de effecten verzameld is in vele jaren patiëntenbehandeling. Het effect van bijvoorbeeld levodopa is niet in een gerandomiseerde trial bewezen maar aan de werkzaamheid wordt niet getwijfeld.

Bovenstaande impliceert niet dat er geen goede zorg wordt gegeven, maar doet wel steeds de vraag rijzen of alle patiënten met de ziekte van Parkinson de op hen toegesnelde behandeling krijgen. Tevens moet de vraag gesteld worden of er niet teveel behandelingen worden voorgeschreven en uitgevoerd zonder dat ook maar enigszins vaststaat dat het zinvol is daar tijd, energie en geld aan te besteden.

Ondanks dat er nog steeds vragen te stellen zijn, zijn er een aantal aanbevelingen te geven die kunnen leiden tot betere zorg. Aandacht voor het op het juiste moment stellen van de diagnose 'ziekte van Parkinson' is zinvol en kan veel onnodige onzekerheid en aanvullende diagnostiek voorkomen. Het moet daarbij overigens niet omslaan in onderdiagnostiek.

Aandacht voor de indicatie voor de gebruikelijke medicatieschema's in de beginstadia van de ziekte lijkt van minder groot belang om extra gezondheidswinst te bereiken. In de verder gevorderde stadia is het hanteren van de consensus over de indicatiestelling en uitvoering van de behandeling sterk aan te raden. Kennis van en ervaring met behandeling van de meer gevorderde stadia van de ziekte zal zeker winst voor de patiënt opleveren.

Kritische aandacht is nodig voor het aan het bestaande arsenaal toevoegen van medicatie met een bekend werkingsmechanisme, vrijwel ontbrekende verschillen in farmacokinetiek en -dynamiek en een naar verwachting vrijwel of geheel gelijk effect. Hiermee kan worden voorkomen dat veel energie van onderzoekers en patiënten verloren gaat om niet relevante voordelen of ontbrekende nadelen aan te tonen. Het is daarentegen nuttig op beperkte schaal, mits in een goede opzet, neurochirurgische behandelingen te onderzoeken.

Aandacht voor wetenschappelijk onderzoek en voorlichting over de onmogelijkheden en mogelijkheden van niet-medicamenteuze, niet-chirurgische therapie (oefentherapie, ergotherapie, logopedie en vormen van verzorging en verpleging) zal verbetering in beleid geven. Daarvan is een gerichtere behandeling voor de individuele patiënt met verbetering van de kwaliteit van leven en betere gebruik van middelen te verwachten.

Literatuur

- Benabid AL, Pollack P, Gao D. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; 84: 203-214.
- Booij J, Tissingh G, Boer GJ, Speelman JD, Stoof JC, Janssen AGM, Wolters ECh, Royen EA van. [123-I] FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 62: 133-140.
- Cedarbaum JM, Silvestri M, Clark M, Toy L, Harts A, Green-Parsons A, McDowell FH. Results of long-term treatment with controlled-release levodopa/carbidopa (Sinemet CR). *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1990; 2: 205-213.
- Comella CL, Stebbins GT, Brown-Toms N, Goetz CG. Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. *Neurology* 1994; 44: 376-378.
- Copeland LG, Dutton J, Roberts NB, Playfer JR. Routine outpatient L-dopa monitoring in elderly patients with Parkinson's disease. *Age Aging* 1994; 23: 138-141.
- Davis TL, Roznoski M, Burns RS. Effects of tolcapone in Parkinson's patients taking L-dihydroxyphenylalanine/carbidopa and selegiline. *Mov Disord* 1995; 10: 349-351.
- Defer GL, Geny C, Ricolfi F. Long term outcome of unilaterally transplanted parkinsonian patients. Clinical approach. *Brain* 1996; 119: 41-50.
- Dogali M, Fazzini E, Kolodny E, Eidelberg D, Sterio D, Devinsky O, Beric A. Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 753-761.
- Fabbri G, Mouradian MM, Juncos JL, Schlegel J, Mohr E, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms. Part I. *Ann Neurol* 1988; 24: 366-371.
- Fieschi C, Nardini M, Casacchia M, Tedone ME. Amantadine for Parkinson's disease. *Lancet* 1970; i: 945-946.
- Formisano R, Pratesi L, Modarelli FT, Bonifati V, Meco G. Rehabilitation and Parkinson's disease. *Scand J Rehabil Med* 1992; 24: 157-160.
- Gauthier L, Dalziel S, Gauthier S. The benefits of group occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Am J Occup Ther* 1987; 41: 360-365.
- Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. User's guide to the medical literature: IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA* 1994; 274: 1800-1804.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-184.
- Hutton JT, Koller WC, Ahlskog JE. Multicenter, placebo-controlled trial of Cabergoline taken once daily in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 1062-1065.
- The Italian Parkinson Study Group. A multicenter Italian randomised study on early treatment of Parkinson disease: comparison of L-dopa, l-deprenyl and dopaminergic agonists. Study design and short term results. *Ital J Neurol Sci* 1992; 13: 735-739.
- Jimenez F, Velasco F, Velasco M, Velasco AL. Long-term effects of medical and surgical treatments on Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62: 85-89.
- Klaassen T, Verhey FR, Sneijders GH, Rozendaal N, Vet HC de, Praag HM van. Treatment of depression in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 281-286.
- Koller WC, Silver DE, Lieberman A. An algorithm for the management of Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44 (Suppl. 10): S1-52.
- Kurth MC, Adler CH, Hilaire M St, et al.. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 1997; 48: 81-87.
- Larsen JP and the Norwegian study group of Parkinson's disease in the elderly. Parkinson's disease as community health problem: study in Norwegian nursing homes. *BMJ* 1991; 303: 741-743.
- Marek KL, Seibyl JP, Zoghby SS, et al. 123I-beta-CIT SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 231-237.

- Marsden CD. Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 672-681.
- McDermott MP, Jankovic J, Carter J, et al. Factors predictive of the need for levodopa therapy in early, untreated Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *Arch Neurol* 1995; 52: 565-570.
- McDowell FH, Lee JE, Swift T, Sweet RD, Ogsbury JS, Kessler JT. Treatment of Parkinson's disease with L- dihydroxyphenylalanine (levodopa). *Ann Intern Med* 1970; 72: 29-35.
- Mercer BS. Randomized study of the efficacy of the PROPATH program for patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 881-884.
- Montgomery EB Jr, Lieberman A, Singh G, Fries JF. Patient education and health promotion can be effective in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1994; 97: 429-435.
- Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Schlegel J, Bartko JJ, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, Part II. *Ann Neurol* 1988; 24: 372-378.
- Parkes JD, Calver DM, Zilkha KJ, Knill-Jones RP. Controlled trial of amantadine hydrochloride in Parkinson's disease. *Lancet* 1970; i: 259-262.
- Parkinson's Disease Research Group in the United Kingdom. Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year interim report. *BMJ* 1993; 307: 469-472.
- The Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 689-690.
- The Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 176-183.
- Pearson VAH. Speech and language therapy: is it effective? *Public Health* 1995; 109: 143-153.
- Pedersen SW, Oberg B, Insulander A, Vretman M. Group training in parkinsonism: quantitative measurements of treatment. *Scand J Rehabil Med* 1990; 22: 207-211.
- Roos RAC, Jongen JCF, Velde EA van der. The clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 236-242.
- Soliveri P, Brown RG, Jahanshahi M, Marsden CD. Effect of practice on performance of a skilled motor task in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 1992; 55: 454-460.
- Speelman JD. Parkinson's disease and stereotactic neurosurgery (Proefschrift). Amsterdam: uitgever, 1991.
- Timberlake WH, Vance MA. Four-year treatment of patients with parkinsonism using amantadine alone or with levodopa. *Ann Neurol* 1978; 3: 119-128.
- Weiner WJ, Factor SA, Sanchez-Ramos JR. Early combination (bromocriptine and levodopa) does not prevent motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 21-27.
- Wolters ECh, Horstink MWIM, Roos RAC, Jansen ENJ (Dutch Sinemet CR study Group). Clinical efficacy of Sinemet CR 50/200 versus Sinemet 25/100 in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94: 205-211.
- Yahr MD, Duvoisin RC, Schear MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of Parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol* 1969; 21: 343-354.

6 ACUUT HARTINFARCT

K.G.M. Moons, J.S.A.G. Schouten, D.E. Grobbee

6.1 Inleiding

Het acuut hartinfarct (AHI) is een van de uitingsvormen van coronaire hartziekten. De behandeling van het AHI biedt de mogelijkheid om de ziektelast ten gevolge van coronaire hartziekten te verminderen. Andere mogelijkheden zijn de primaire preventie van coronaire hartziekten en acute hartdood, reanimatie bij hartstilstand en de behandeling in de post-acute fase om een recidief hartinfarct, angina pectoris of hartfalen te voorkomen. De behandeling in de post-acute fase kan bestaan uit invasieve methoden zoals percutane transluminale coronaire ballonangioplastiek (PTCA) en ‘coronary artery bypass grafting’ (CABG, bypass-operatie), non-invasieve interventies zoals leefstijl aanpassing (stoppen met roken, meer lichamelijke activiteit) en medicamenteuze interventies (ACE-remmers, lipidenverlagende therapie, behandeling van hoge bloeddruk en het voortzetten van de in de acute fase gestarte behandeling met aspirine en β -blokkers).

Dit hoofdstuk beperkt zich tot de behandeling in de acute fase van met name het transmurale hartinfarct. Hiervan worden de zorginterventies trombolyse, aspirine, heparine, β -blokkers en PTCA besproken, waarbij veel nadruk zal liggen op trombolyse omdat hierover relatief veel bekend is met betrekking tot de onderwerpen die in dit hoofdstuk worden besproken. Pijnbestrijding en de behandeling van complicaties in de acute fase zoals ritmestoornissen, acuut hartfalen en papillairspierrupturen worden niet besproken. In het thema-rapport ‘Effecten van preventie’ wordt het effect van primaire preventie van coronaire hartziekten (zie *thema-rapport IV, deel B, paragraaf 1.2, 4.4 en 4.5*) besproken en de effecten van zorg bij hartfalen in dit thema-rapport (zie *deel B, hoofdstuk 7*).

Van de genoemde zorginterventies in de acute fase is de werkzaamheid (‘efficacy’) beoordeeld met name aan de hand van gepubliceerde meta-analyses. Vervolgens is de doeltreffendheid van deze zorginterventies in de praktijk bestudeerd (‘effectiveness’). Het vergelijken van de resultaten over werkzaamheid (trials) en doeltreffendheid (praktijk) is een methode om te beoordelen of er in praktijk gezondheidswinst is behaald en of er nog gezondheidswinst te behalen valt. Vervolgens is het proces van zorg bij het AHI bestudeerd waarbij aandacht is besteed aan knelpunten in dit proces die het behalen van optimale gezondheidswinst belemmeren. Hierbij kan men denken aan een te lange tijd tussen het begin van de klachten en het contact met de gezondheidszorg en het starten van de therapie (delay), of aan knelpunten in de diagnostiek, de indicatiestelling, de uitvoering van de zorginterventie en de therapietrouw van de patiënt. De redenen waarom deze knelpunten optreden worden niet besproken. Wij beperken ons tot het benoemen van het knelpunt, de omvang en de mogelijk te behalen gezondheidswinst als dit knelpunt wordt opgeheven. Een verdere inperking in dit hoofdstuk is dat het accent ligt op sterfte als uitkomstmaat, ondanks dat een AHI ook de kwaliteit van het leven beïnvloedt.

6.2 Epidemiologie, pathogenese, klinisch beeld, beloop en prognostische factoren

Volgens huisartsenregistraties kregen in 1994 in Nederland circa 24.400 personen een hartinfarct (inclusief degenen die het voor de tweede of volgende keer kregen) (zie *thema-rapport 1, deel B2, paragraaf 7.1*). Op basis van epidemiologisch bevolkingsonderzoek hebben naar schatting 254.400 personen in de bevolking een acuut hartinfarct doorgemaakt.

Een hartinfarct is in 80 tot 90% van de gevallen het gevolg van afsluiting van een coronaire arterie door een trombus. Dit geldt met name voor het zogenaamde transmurale infarct. De trombotische afsluiting leidt tot een verminderde zuurstofvoorziening naar het erachter gelegen hartspierweefsel (myocard ischemie). Wanneer deze ischemie te lang aanhoudt leidt dit tot afsterven van het hartspierweefsel (infarcering). Reeds afgestorven weefsel is onherstelbaar en heeft dus blijvende hartschade tot gevolg. De ontwikkeling van onherstelbare schade aan het myocard is een kwestie van een aantal uren (ongeveer zes), maar is behalve de duur, afhankelijk van de mate en locatie van de vaatafsluiting, en de aanwezigheid van een functionele collaterale (parallele) circulatie die per patiënt erg kan variëren (Simoons, 1994).

Het klinisch beeld verschilt per patiënt. Er kan sprake zijn van een zogenaamd 'stil infarct' waarbij de patiënt geen klachten heeft. Als de patiënt klachten heeft dan is er sprake van heftige, drukkende pijn op de borst met mogelijk uitstraling naar bijvoorbeeld de arm(en) of hals die langdurig aanhoudt en niet overgaat in rust of na gebruik van nitroglycerine. Daarbij kan de patiënt transpireren en kortademig zijn.

De uitkomsten die ten gevolge van een AHI op kunnen treden zijn sterfte en verminderde hartfunctie (hartfalen). Patiënten hebben na een eerste infarct ook een verhoogd risico op een nieuw infarct en angina pectoris en een verminderde kwaliteit van leven.

De kans op vroege sterfte wordt met name bepaald door de locatie en de grootte van het huidige infarct en het al dan niet optreden van complicaties zoals ritmestoornissen en rupturen van de hartspier. Na de acute fase blijken de belangrijkste prognostische factoren voor zowel de overleving als de kwaliteit van leven de resterende linker-ventrikel-functie en de uitgebreidheid (een-, twee- of drie-vatsafwijkingen) en mate (percentage resterende stenose (vernauwing)) van het coronairlijden te zijn.

De behandeling van het hartinfarct richt zich met name op het redden van nog functionerend hartspierweefsel en bestaat in principe uit twee stappen (Simoons, 1994): 1) het zo snel mogelijk herstellen van de doorstroming (perfusie) van het afgesloten vat ofwel revasculariseren van het ischemische hartspierweefsel en 2) het handhaven van de verkregen revascularisatie door het tegenwerken van restenose, het verbeteren van de circulatoire verhoudingen, en verlagen van de zuurstofvraag van het hart.

6.3 Beoordeling van uitkomsten en proces

6.3.1 Uitkomsten

Werkzaamheid

Bij de beoordeling van de werkzaamheid zal het accent liggen op de sterfte als uitkomstmaat.

Trombolysen

De meta-analyse over de werkzaamheid van trombolysen is gebaseerd op negen megatrials (FTT Group, 1994). De trombolysen die in deze negen trials zijn onderzocht zijn streptokinase, anistreplase, urokinase en alteplase (tissue plasminogen activator (t-PA)). Alle trials waren placebo-gecontroleerd en in elke trial (op een na) werd routinematig aspirine en/of heparine gegeven aan alle patiënten. De resultaten van de meta-analyse zijn samengevat in *tabel 6.1*. In deze tabel is tevens een onderscheid gemaakt tussen diverse subgroepen die ook van belang zijn voor de bespreking van de verschillen tussen de werkzaamheid en de doeltreffendheid van trombolysen, en voor de bespreking van het proces van zorg bij trombolysen.

De effectmodifier 'tijd vanaf het begin van de klachten' is van groot belang bij de beoordeling van het proces van zorg omdat hieruit de invloed van behandelingsvertraging blijkt. Er bleek een lineair verband tussen de tijd sinds begin van de klachten en de absolute afname in sterfte van 1,6 per 1000 personen per uur, tot 20 uur na het begin van de klachten. Uit de meta-analyse blijkt dat er nog steeds een effect is indien de tijd sinds begin van de klachten zeven tot twaalf uur bedraagt maar nauwelijks indien langer dan twaalf uur. Uit deze meta-analyse blijkt ook dat trombolysen op hogere leeftijd kan worden toegepast. Verder was er een vergelijkbare relatieve reductie in sterfte voor vrouwen; de patiënten met lage bloeddruk, een hartinfarct in het verleden, suikerziekte, een lage hartfrequentie of met ECG-afwijkingen anders dan ST-elevaties zoals een bundel-takblok. De absolute sterftereductie was in sommige van deze subgroepen zelfs hoger als gevolg van een groter risico op sterfte in die subgroepen.

Op langere termijn, na een jaar, was de overall sterftereductie door trombolysen in zowel de Nederlandse ICIN trial als de Europese ECSG trial circa 40% (Simoons et al., 1986; Van der Werf & Arnold, 1988, Arnold, 1990). De eenjaarssterfte in de trombolysengroep was bij patiënten jonger dan 71 jaar en behandeld binnen vier tot vijf uur 10% en in de controlegroep 16%. Deze cijfers kwamen overeen met de gevonden sterftereductie van 50% en 25% in de ISIS trial bij een behandelingsvertraging van respectievelijk drie uur en drie tot zes uur. De LATE studie toonde een reductie in eenjaarsmortaliteit aan van 12,5% bij een behandelingsvertraging van zes tot twaalf uur (LATE-studygroup, 1993). De vijfjaarssterfte was in de ICIN-trial 19% in de trombolysengroep versus 29% in de controlegroep (Simoons et al., 1989).

In de meta-analyse is ook het optreden van de belangrijkste bijwerkingen van trombolysen in de eerste vijf weken onderzocht (FTT Group, 1994). Het aantal beroertes in de

Tabel 6.1: Uitkomsten na een acuut hartinfarct voor diverse subgroepen op basis van een meta-analyse gebaseerd op trials over trombolysie uit 1986-93 (Bron: Fibrinolytic Therapy Trialists' Group, 1994).

Subgroep	35-dagen-sterfte controle groep	35-dagen-sterfte interventie groep	Relatief risico 35- dagensterfte	Absolute risico reductie 35- dagensterfte	Beroerte	Ernstige bloeding
	(%)	(%)		(per 1000)	absolute risico toename per 1000	absolute risico toename per 1000
overall	11,5	9,6	0,83	18	3,9	7,3
<i>leeftijd (jaar)</i>						
< 55	4,6	3,4	0,74	11	-1,7	4,1
55-64	8,9	7,2	0,81	18	5,1	10,0
65-74	16,1	13,5	0,84	27	4,8	9,7
74+	25,3	24,3	0,96	10	7,6	6,1
man	10,1	8,2	0,81	19	2,9	7,6
vrouw	16,0	14,1	0,88	19	4,7	8,6
<i>uren vanaf begin klachten</i>						
0-1	13,0	9,5	0,73	35	-3,1	8,0
2-3	10,7	8,2	0,77	25	2,5	9,3
4-6	11,5	9,7	0,84	19	3,4	9,3
7-12	12,7	11,1	0,87	16	4,2	6,2
13-24	10,5	10,0	0,95	5	5,9	4,1
suikerziekte	17,3	13,6	0,79	37	5,5	9,4
geen suikerziekte	10,2	8,7	0,85	15	3,5	6,8
<i>vroeger</i>						
myocard infarct	14,1	10,9	0,77	15	8,3	8,8
vroeger geen myocard infarct	12,5	8,9	0,71	20	2,2	7,6

eerste vijf weken bij trombolysie en placebo behandeling was respectievelijk 1,2% en 0,8%, hetgeen neerkomt op een toename van 3,9 beroertes per 1000 patiënten bij trombolysie (zie tabel 6.1). Het absolute risico op beroertes nam duidelijk toe met de leeftijd. Behalve leeftijd, bleek het extra risico op beroertes bij trombolysie echter niet significant gerelateerd te zijn aan bepaalde patiëntkenmerken, gegeven het aantal subgroepen dat onderzocht werd. Opgemerkt dient te worden dat van de beroertes 0,5% (trombolysiegroep) en 0,3% (placebogroep) optrad bij patiënten die tevens overleden in die periode. Dit houdt in dat deze (fatale) beroertes ook al zijn betrokken in de vergelijking van de totale mortaliteitscijfers zoals hierboven genoemd bij sterfte-uitkomst. Het risico op (levensbedreigende of bloed-transfusie eisende) niet-hersenbloedingen bij trombolysie was 2,8 (1,1%/0,4%) maal zo groot als bij placebo, hetgeen overeenkomt met een absolute toename van 7,3 per 1000 patiënten. Deze toename in risico verschilde niet significant over de bestudeerde subgroepen.

Concluderend ging over de eerste vijf weken een 18% proportionele mortaliteitsreductie, gelijk aan een daling van 18 sterfgevallen per 1000 behandelde patiënten, als gevolg van trombolysie gepaard met slechts 0,4% toename in beroertes en 0,7% toename in ernstige bloedingen. Het absolute trombolysie-effect is het meest uitgesproken in de hoog-risico groepen, waarbij een absoluut effect van 20 tot 30 geredde levens en een geringe toename van vier beroertes (waarvan twee fataal en al meegeteld met de sterfte) en zeven ernstige bloedingen per 1000 behandelde patiënten werd waargenomen.

Om de keuze tussen twee trombolysica te bepalen is een mega-trial met 41.021 patiënten uitgevoerd. Deze toonde over de eerste 30 dagen een relatieve sterftereductie van 14% aan voor alteplase (t-PA) in vergelijking met streptokinase (The GUSTO investigators, 1993). Dit ging echter gepaard met een absolute toename in bloedige beroertes van 0,2%. Het netto effect (sterfte of beroerte) van t-PA ten opzichte van streptokinase was respectievelijk 6,9% en 7,8% (verschil 9/1000). Het behandelingseffect van t-PA ten opzichte van streptokinase was consistent over alle subgroepen gedefinieerd op basis van leeftijd (jonger of ouder dan 75 jaar), infarctlocatie en behandelingsvertraging (tot zes uur). Andere niet-fatale uitkomsten kwamen vaker voor in de streptokinase groep. Het optreden van re-ischemie, re-infarcering en de noodzaak tot additionele revascularisatie was niet verschillend. Bij sommige subgroepen (< 75 jaar en voorwandinfarct en behandeld binnen vier uur) werd een absolute winst bereikt van 22/1000. De kosten van t-PA zijn hoger en t-PA is lastiger toe te dienen. Desondanks zouden sommige subgroepen en patiënten die eerder streptokinase hebben gehad (vanwege een groter risico op allergische reacties) voor t-PA in aanmerking kunnen komen, maar is het tot op heden nog geen gangbare therapie bij de overige patiëntensubgroepen.

PTCA

In een gedegen meta-analyse is de waarde van PTCA bestudeerd bij AHI (Michels & Yusuf, 1995). Daarbij betrof een deel van de trials de vergelijking tussen trombolysie of PTCA in de acute situatie. Een ander deel betrof de vergelijking tussen wel/geen PTCA na trombolysie en varianten hiervan zoals vroege en late PTCA na trombolysie, versus alleen trombolysie.

In de trials waar trombolysie werd vergeleken met acute PTCA bij AHI werden volgens protocol de therapievormen direct na aankomst van de patiënt in het ziekenhuis uitgevoerd. Het sterfte- en re-infarceringspercentage na zes weken was bij PTCA significant lager dan bij trombolysie (odds ratio 0,53 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,35-0,80). Er bleek geen heterogeniteit in de effecten van de zeven in de meta-analyse betrokken trials. Lange termijn gegevens (een jaar) waren van slechts een beperkt aantal patiënten beschikbaar zodat een betrouwbaar effect niet geschat kon worden. Echter, in een andere meta-analyse naar de lange-termijn effecten van PTCA werd gevonden dat PTCA gepaard gaat met een (niet statistisch significant) lagere mortaliteit, re-infarceringspercentage, en progressie van nieuwe laesies (Feyer et al., 1994). De auteurs van deze laatste studie zijn van mening dat de resultaten over het eenjaarseffect voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden en dat een grotere studie nodig is.

In een recente trial werd een kortdurend, gering effect gevonden van primaire PTCA na 30 dagen (GUSTO-IIb, 1997). Er was een kans van 9,6% versus 13,7% ten opzichte van trombolysie (alteplase) ($p=0,033$) op een combinatie-uitkomstmaat bestaande uit

sterfte, niet-fataal herinfarct en niet-fatale beroerten. Na zes maanden waren deze kansen respectievelijk 14,1% en 16,1% (p-waarde is niet significant).

Over de PTCA uitgevoerd na trombolyse concluderen Michels en Yusuf dat verschillende strategieën geen verschil in uitkomst geven in vergelijking met een meer conservatieve strategie waarbij PTCA slechts wordt verricht indien er een klinische indicatie voor is. Echter, sommige strategieën zoals 'rescue'-PTCA in bepaalde hoog risico patiënten met afgesloten coronair vaten zouden mogelijk een additioneel effect hebben.

Aspirine

Uit een grote gerandomiseerde studie blijkt dat aspirine (162.5 mg) toegevoegd (gedurende een maand) aan een trombolyticum (streptokinase) een additioneel gunstig effect heeft op de sterfte (ISIS-2, 1988). In de controle groep van de ISIS-2 trial was de sterfte 13,2% na 35 dagen, in de groep met streptokinase 10,4%, in de groep met aspirine 10,7 en in de groep met beide therapieën 8,0%. Aspirine zorgde hiermee voor een additionele, relatieve daling in sterfte van meer dan 20%, hetgeen overeenkwam met het voorkomen van 25 extra sterfgevallen per 1000 behandelde patiënten. Het additionele effect van kortdurende additionele aspirine behandeling bleef bestaan over enkele jaren. Het risico op re-infarcting en op beroertes daalde eveneens met 50%, hetgeen overeenkwam met het voorkomen van tien extra gevallen van niet-fatale re-infarcten en drie niet-fatale beroertes per 1000 behandelde patiënten.

Na het gebruik in de acute fase zou aspirine gecontinueerd moeten worden. Hierover is in twee grote systematische overzichtsaankelen met een meta-analyse gepubliceerd (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1988; Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994). Het risico op niet-vasculaire sterfte in trials onder patiënten met een hartinfarct bleek niet groter in de groep behandeld met plaatjesremmers (vaak aspirine) in vergelijking met de controle groep. Er was wel een verminderd risico (odds ratio 0,75) in de behandelde groep op het gecombineerde eindpunt bestaande uit: een niet-fataal hartinfarct, een niet-fatale beroerte of vasculaire sterfte.

Heparine

Een meta-analyse en overzichtsaankelen hebben laten zien dat heparine toegevoegd aan aspirine, al dan niet in combinatie met trombolytica, niet (voldoende) werkzaam is om routinematig te gebruiken (Collins et al., 1996; Collins et al., 1997).

β -blokkers

De werkzaamheid van β -blokkers in de acute fase van het hartinfarct is aangetoond in diverse gerandomiseerde trials. Deze zijn samengevat in een meta-analyse (Antman et al., 1992; Lau et al., 1992). De odds ratio voor het effect op de korte-termijnsterfte (tot maximaal binnen drie maanden) was 0,89 (95% BI: 0,80-0,98). Er blijkt een gunstig effect, additioneel aan dat van trombolyse en de combinatie wordt goed verdragen (Olsson & Held, 1993). Ook β -blokkers zouden na de acute fase gecontinueerd moeten worden. De odds ratio voor het effect van langdurig gebruik op de lange-termijnsterfte was 0,81 (95% BI: 0,73-0,89) (Lau et al., 1992).

Doeltreffendheid

Er is een beperkt aantal onderzoeken uitgevoerd waarin de doeltreffendheid van trombolysen en PTCA bij patiënten met een AHI zijn bestudeerd (Every et al., 1996). Daarnaast is de trend in het risico op sterfte na een hartinfarct (McGovern et al., 1996; Meeter et al., 1993) en in het risico op sterfte aan coronaire hartziekten in het ziekenhuis (Bonneux et al., 1997), bestudeerd als indicatie voor de doeltreffendheid van zorginterventies.

Eén van deze studies heeft expliciet de doeltreffendheid van trombolysen vergeleken met PTCA bij het AHI (Every et al., 1996). Doel van deze studie was ook om na te gaan of PTCA met name op langere termijn, na een jaar, een beter resultaat geeft dan trombolysen. Uit trials was dit nog niet duidelijk geworden vanwege te kleine aantallen deelnemers aan de trials (zie boven). Een observationele studie werd opgezet in de omgeving van Seattle (USA) waarin bij 12.331 patiënten met een AHI de doeltreffendheid van PTCA en trombolysen is bestudeerd. In dit onderzoek kregen patiënten in veel gevallen de behandeling waarin het betreffende ziekenhuis waarin ze terecht kwamen gespecialiseerd was (PTCA in drie hart-specialisatie-ziekenhuizen en trombolysen in alle andere). Voor de diagnose was een passende ECG-afwijking nodig. De meeste karakteristieken (leeftijd, geslacht, ras, eerder doorgemaakt infarct, hartfalen, bloeddruk, etc) waren vóór aanvang van de behandeling gelijk verdeeld over beide groepen. In de trombolysengroep was echter het percentage met contra-indicaties voor trombolysen (eerdere CABG, beroerte of bloedingen of hoge bloeddruk) significant lager. Er werd geen verschil in mortaliteit tijdens opname in het ziekenhuis gevonden (5,6% voor trombolysen versus 5,5% voor PTCA) en evenmin op lange termijn (een en drie jaar).

Uit de figuur in het artikel is af te lezen dat de sterfte na ongeveer een maand naar schatting tussen de vijf en negen procent is voor iedere groep. Dit is dus lager dan de gevonden resultaten in de meta-analyse van trombolysen (9,6%). De absolute sterfte is in de meta-analyse van PTCA vs trombolysen voor PTCA niet gegeven waardoor een vergelijking met de absolute sterfte in de praktijk zoals weergegeven in het artikel van Every et al. 1996 niet mogelijk is. Every et al. concluderen echter dat de sterfte na PTCA in hun onderzoek iets hoger was dan in diverse afzonderlijke trials met PTCA.

In andere studies is nagegaan of de introductie van trombolysen in de praktijk een zichtbaar effect heeft op de sterfte aan een AHI. Daarbij is een recente periode vergeleken met een eerdere periode. Deze periodes verschillen in de mate van toepassing van trombolysen. In een onderzoek is de vierweekesterfte onder AHI-patiënten van 30-74 jaar in 1985 vergeleken met 1990 in een regio in de USA (McGovern et al., 1996). Onder mannen was de sterfte binnen 28 dagen in 1985 13% en in 1990 10% (RR = 0,74 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,58-0,96) en onder vrouwen respectievelijk 15% en 12% (RR = 0,84 (95% BI: 0,62-1,13). Voor mannen is deze sterfte hoger dan de 8,2% die werd gevonden in de meta-analyse van trombolysen maar voor vrouwen lager dan de 14,1%. De toename in trombolysen was tussen 1985 en 1990 17 procentpunten; van 13 naar 30 procent. Op basis van de 18% reductie in sterfte binnen 35 dagen in de meta-analyse (FTT Group, 1994) werd berekend dat 20% van de verbetering in sterfte tussen 1985 en 1990 aan het frequenter toepassen van trombolysen toegeschreven kon worden. Na correctie voor een aantal andere verschillen tussen de jaren werd dit zelfs 30%. In

1990 werd ook meer aspirine voorgeschreven dan in 1985. Onduidelijk is echter wat het moment van voorschrijven was. Hierdoor is ook onduidelijk of er door aspirine een effect op korte-termijnsterfte was. Echter, indien een additionele effect zoals gevonden in de ISIS-2 studie ook voor de praktijk wordt aangenomen dan zou 50% van de daling in korte-termijnsterfte tussen 1985 en 1990 aan het gebruik van aspirine toegeschreven kunnen worden.

Ook in diverse andere onderzoeken is een duidelijke verbetering in overleving van AHI-patiënten gebleken tussen 1985-1990 met vergelijkbare trends in veranderde zorg (Graves, 1992; Naylor & Chen, 1994).

In Nederland is een vergelijkbaar onderzoek uitgevoerd in het Dijkzigt-ziekenhuis bij hartinfarctpatiënten onder de 71 jaar uit 1987-90 en 1981-83 (Meeter et al., 1993). De totale ziekenhuissterfte bleek significant gedaald van 14% naar 10%, de sterfte na ontslag bleek significant gedaald van 11,8% naar 8,1% en de totale eenjaarssterfte was gedaald van 25% naar 17%. In 1981-83 kreeg 9% trombolysen tegen 40% in 1987-90. De eenjaarssterfte in de trombolysen-groep in 1987-1990 bedroeg 10%, en is vergelijkbaar met de resultaten van de ICIN-trial.

Voor Nederland is recent de jaarlijkse verandering in ziekenhuissterfte aan coronaire hartziekten tussen twee periodes vergeleken (Bonneux et al., 1997). Voor vrouwen was de jaarlijkse verandering in ziekenhuissterfte in de periode 1979-1986 +0,2% en in de periode 1987-1993 -5,5%. Voor mannen was dit respectievelijk -1,3% en -5,8%. Deze verbetering in ziekenhuissterfte past bij de verbeterde zorg zoals toepassing van aspirine en trombolysen in de periode van 1987-1993.

Conclusie

De doeltreffendheid van trombolysen is orde van grote vergelijkbaar met de werkzaamheid zoals gebleken uit de meta-analyse. Daarnaast blijkt de sterfte na een AHI verbeterd te zijn in de periode dat trombolysen vaker werd toegepast en is de jaarlijkse verandering in ziekenhuissterfte aan coronaire hartziekten sterker verbeterd in deze periode. In een Nederlands academisch ziekenhuis was de doeltreffendheid van trombolysen in dezelfde orde van grootte als de werkzaamheid in een trial.

Er werd in de praktijk geen verschil in sterfte tussen trombolysen en PTCA gevonden. Wel zou in de praktijk de absolute sterfte na een PTCA iets hoger zijn dan in trials. Voor een verder bespreking van de verklaring voor verschillen tussen werkzaamheid en doeltreffendheid en mogelijkheden voor extra te behalen gezondheidswinst wordt verwezen naar *paragraaf 6.5* over de beschouwing.

6.3.2 Proces van zorg

Het proces van zorg wordt in chronologische volgorde beschreven vanaf het moment van het begin van het hartinfarct tot en met behandeling in het ziekenhuis. Daarbij speelt de tijd tot behandeling een zeer belangrijke rol. Indien lang gewacht wordt, is er een groter risico op sterfte, geen effect meer van trombolysen op sterfte en zal de schade aan de hartspier groter zijn. Per fase wordt besproken hoe groot de delay is en wat er bekend is over de impact hiervan op de sterfte.

Delay in de presymptomatische fase

Niet ieder hartinfarct gaat gepaard met klachten. Een aantal personen heeft een zogenaamd 'stil' (en niet fataal) infarct zonder klachten en een ander deel sterft acuut aan een HI. Een aantal jaren geleden is op basis van de data van het NIVEL, het CBS en het SIG een schatting gemaakt van het aantal personen bij wie jaarlijks een hartinfarct wordt vermoed, het aantal bij wie zeker een hartinfarct is opgetreden, en van het aantal personen dat jaarlijks buiten het ziekenhuis overlijdt (Fracheboud, 1987). In ongeveer een kwart van alle personen bij wie vermoedelijk sprake is van een hartinfarct, overlijdt de patiënt plotseling, soms voordat een arts of ambulance ter plaatse is. Een Rotterdams onderzoek (De Bruyne et al., 1997) toonde aan dat de prevalentie van niet fatale, stille infarcten onder ouderen (55 jaar en ouder) 3,9% bedraagt en bij mannen hoger is (4,6%) dan bij vrouwen (3,5%). De prevalentie bleek sterk toe te nemen met de leeftijd. De prevalentie in deze groep was vrijwel even hoog als die van het typische hartinfarct. In vergelijking met het 'typische hartinfarct' kwam het stille infarct significant vaker voor bij vrouwen (OR=2,45; 95% BI:1,46-4,10), bij mensen met hypertensie (OR=2,59; 95% BI:1,37-4,94), bij rokers (OR=1,93; 95% BI:1,06-3,53), en significant lager bij patiënten met angina pectoris in de voorgeschiedenis (OR=0,23; 95% BI: 0,10-0,57).

Het verminderen van de incidentie zou men kunnen bereiken door screening op stille ischemie. Een Amerikaans onderzoek heeft echter aangetoond dat screening met behulp van inspanningsonderzoek niet zinvol is (Epstein et al., 1990).

Conclusie

Bovenstaande onderzoeken tonen aan dat zowel de groep met plotselinge sterfte aan een acuut hartinfarct als met een stil hartinfarct omvangrijk zijn. Voor de plotselinge sterfte aan het acute hartinfarct biedt eigenlijk alleen primaire preventie mogelijkheden tot sterftereductie.

Voor wat betreft het stille infarct zou screening op risicofactoren of vroege symptomen in bepaalde risicogroepen wellicht een mogelijkheid kunnen zijn om extra gezondheidswinst te behalen maar de vraag is of dit kosteneffectief is. Bovendien is nog nooit aangetoond dat behandeling van asymptomatische ischemie effectief is. Daarom lijkt de beste strategie vooralsnog, geen screening en toevallig ontdekte stille-ischemiepatiënten te informeren over de bevindingen, ze te vervolgen en de aanwezige risicofactoren proberen te modificeren om zodoende de kans op een hartinfarct te verkleinen (Van Loenhout, 1996).

Delay en diagnostiek in de symptomatische fase

Delay en diagnostiek buiten het ziekenhuis

In vorige decennia was de mediane *patiëntdelay*, de tijd tussen het begin van de klachten en het inroepen van medische hulp, een uur. Een recent Nederlands onderzoek heeft aangetoond dat tegenwoordig de helft van de patiënten binnen een half uur na het begin van de klachten medische hulp inroept (Bleeker et al., 1993). Patiënten die langer wachten, denken veelal dat de klachten niet zo ernstig zijn of weten niet wat er aan de hand is. Een

kleiner deel wil de arts niet lastig vallen. De snelle (binnen half uur) en langzame (meer dan een half uur) hulpzoekers zijn niet verschillend in klachtenpatroon, het tijdstip op de dag waarop de klachten begonnen en de grootte van het infarct.

Over de *doktersdelay* is uit datzelfde Nederlandse onderzoek bekend dat de huisarts bij 50% binnen elf minuten arriveerde, maar dat de tijd tot het besluit om op te nemen bij 50% langer was dan een uur en 22 minuten (Bleeker et al., 1993). De artsen gaven onder andere als redenen op dat ze de klachten niet bijzonder duidelijk vonden, de omschrijving van de klachten door de patiënt onduidelijk vonden of geen aanvullende diagnostiek konden verrichten.

Onduidelijk is hoe vaak de diagnose door de huisarts wordt gemist. Wel bleek in een ouder Nederlands onderzoek uit 1978 dat bij degenen die achteraf geen infarct hadden bij 96% terecht de diagnose 'geen infarct' was gesteld (Van Der Does & Lubsen, 1978).

De delay van de ambulance is beperkt, 90% arriveerde binnen 15 minuten. Het voorbereiden op het transport naar het ziekenhuis en het vervoer duurde verhoudingsgewijs iets langer (mediaan 15 minuten) (Bleeker et al., 1993).

Vergelijkbare resultaten over behandelingsvertraging werden gevonden in buitenslands onderzoek (Birkhead, 1992). In een recent Europees onderzoek bleek de tijd tussen het begin van de symptomen en opname als volgt verdeeld: 0-1 uur 15%; 2-3 uur 30%; 4-6 uur 20%; 7-12 uur 15%; 13-24 uur 11%; >24 uur 9% (European Secondary Prevention Study Group, 1996).

Uit Nederlandse onderzoekingen is gebleken dat het starten van de behandeling met trombolytica door ambulancepersoneel de behandelingsvertraging met gemiddeld 47 minuten terugbrengt (Bouten et al., 1992; Grijseels et al., 1995). De 1-jaars overleving in deze groep was 97% en de 5-jaars overleving 92%. Uit een eerdere studie onder patiënten met dezelfde indicatiecriteria en patiëntkenmerken maar met trombolysie in het ziekenhuis, was de 1- en 5-jaars overleving respectievelijk 94% en 84% (slechts een procent werd ten onrechte behandeld). Deze resultaten worden bevestigd door een meta-analyse van alle gerandomiseerde studies naar de werkzaamheid van pre-hospitale trombolysie (Weaver et al., 1993). Hierbij bedroeg de sterftereductie 17%. Met de in de Nederlandse onderzoekingen toegepaste behandelingscriteria zou 10% van alle AHI-patiënten en 30% van alle met trombolysie behandelde patiënten voor pre-hospitale trombolysie in aanmerking komen.

Delay en diagnostiek in het ziekenhuis

In het ziekenhuis kan eveneens een *delay in behandeling* optreden. Uit een klein Nederlands onderzoek uit 1989 bleek dat het verschil in tijd tot behandeling 35 minuten bedroeg tussen een patiëntengroep die werd behandeld op de spoedeisende hulp en een groep die op de hartbewaking werd behandeld (Verheugt et al., 1989). De groepen waren vergelijkbaar voor een aantal belangrijke patiëntkarakteristieken.

In clinical trials naar de werkzaamheid van interventies bij het AHI wordt de *diagnose* hartinfarct meestal gesteld aan de hand van het klachtenpatroon, met name retrosternale pijn op de borst (bijvoorbeeld > 30 minuten) die niet duidelijk overgaat in rust of bij gebruik van nitroglycerine, en ECG criteria, met name de optelsom ST-segment elevatie en eventueel de duur van het QRS-complex. In werkelijkheid kan de diagnose slechts met voldoende zekerheid gesteld worden aan de hand van het beloop van de klachten, de

ECG veranderingen en de bepaling van enzymen of eiwitten in het bloed (na een aantal uren tot enkele dagen) die uit de hartspier afkomstig zijn (Simoons, 1994). Het kan dus zijn dat een infarct gemist wordt. Voor zover ons bekend is voor Nederland niet gerapporteerd hoe vaak dit gebeurt.

Conclusie

Er is nog immer een aanzienlijke delay tussen het begin van de klachten en start van trombolysie. De totale delay (zowel buiten als in het ziekenhuis) kan aanzienlijk zijn waardoor naar schatting 20% (European Secondary Prevention Study Group, 1996) te laat (> 12 uur) komt om nog met een redelijke kans op succes trombolysie te ondergaan. Er is evenzeer een aanzienlijke groep (15%) die later dan zes uur en binnen twaalf uur komt. De grootste bron van de delay lijkt het besluit van de huisarts tot opname te zijn. Met het eerder besluiten tot opname en het eerder aanbieden van trombolysie (in de ambulance) kan de sterfte verminderd worden. In het ziekenhuis kan de delay waarschijnlijk ook verkleind worden. Hoeveel winst hiervan te verwachten is is niet bekend door het ontbreken van gegevens. Onduidelijk is ook hoe vaak de diagnose gemist wordt in het ziekenhuis. Hier lijkt echter niet de grootste gezondheidswinst te behalen doordat een groot AHI duidelijke verschijnselen op het ECG zal geven.

Indicatie, uitvoering en therapietrouw van de zorginterventies in het ziekenhuis

Trombolysie

Verschillende observationele studies hebben laten zien dat de *indicatie* voor trombolysie in minder dan 50% van de patiënten die opgenomen worden met een AHI daadwerkelijk gesteld wordt, alsmede dat er duidelijk geografische verschillen zijn in de frequentie van het toedienen van trombolytica (Woods & Ketley, 1994; European Secondary Prevention Study Group, 1996; Ketley & Woods, 1993; Krumholz et al., 1997). De frequentie varieerde in het Verenigd Koninkrijk van 35 tot 50% en tussen een aantal Europese landen van 13 tot 52%. Er is een duidelijke toename in het aantal indicaties voor trombolysie tussen 1988 en 1992 met een indicatie voor een constant percentage sinds 1991 (Ketley & Woods, 1993). In een bepaalde regio in de USA nam het percentage tussen 1985 en 1990 toe van 13% naar 30% (McGovern et al., 1996). Een observationele studie in het Dijkzigt ziekenhuis bij hartinfarctpatiënten (onder de 71 jaar) uit 1981-83 en 1987-90, liet zien dat respectievelijk 9% en 40% trombolysie kreeg (Meeter et al., 1993).

Als norm wordt gesteld dat sommige coronary care units 70-80% trombolysie halen. In de ISIS-4 studie bleek ook dat 69% van de AHI patiënten trombolysie te kreeg als onderdeel van reguliere zorg (Ketley & Woods, 1993). Ook op een andere wijze is beoordeeld of er verbetering van de indicatiestelling mogelijk is. In een Europese observationele studie onder patiënten met ontslagdiagnose AHI is geconstateerd dat 20% in principe wel voor trombolysie in aanmerking kwam, maar dit niet ontvangen heeft (European Secondary Prevention Study Group, 1996). Hierbij waren patiënten uitgesloten die geen AHI bleken te hebben, die een totale delay langer dan twaalf uur, geen passende ECG-veranderingen of contra-indicaties hadden. Uit de vergelijking tussen de

groepen die wel of geen trombolysen had gekregen bleek dat de laatste groep meer ouderen en meer vrouwen bevatte.

Kenmerken van patiënten die geen trombolysen kregen is verder onderzocht in een Amerikaanse studie onder patiënten van 65 jaar en ouder die wel aan de ECG-indicatiecriteria voor trombolysen voldeden en geen contra-indicaties hadden (Krumholz et al., 1997). Hierbij bleek toch 56% geen trombolysen te krijgen. Artsen waren minder geneigd om trombolysen te geven als er kenmerken waren die een verhoogd risico op bloedingen aanduiden (zoals leeftijd), als er kenmerken van een laag risico op infarct waren (zoals minder ECG-afleidingen met ST-elevatie of minder hoge ST-elevatie), als de diagnose minder zeker was (zoals wanneer er geen pijn op de borst is of een linker-bundeltakblok en geen ST-elevaties), als er minder grote kans op doeltreffendheid is (zoals wanneer de pijn langer dan zes uur bestaat of als er Q-golven op het ECG zijn) of als de mentale toestand afwijkend is (zoals coma of verwardheid). Uit de meta-analyse van alle grote trials van trombolysen is echter geconcludeerd dat het niet (meer) passend is om geslacht, leeftijd, linker bundeltakblok en duur sinds klachten van meer dan zes en minder dan twaalf als contra-indicatie voor trombolysen te zien (Fibrinolytic Therapy Trialists' Group, 1994).

Bij de *uitvoering* van de trombolysen lijkt er voor wat betreft de toedieningswijze en de dosering weinig discrepantie te bestaan tussen trials en de klinische praktijk. Trombolysen worden vrijwel altijd intraveneus toegediend en voor wat betreft de tijdsperiode en de dosering waarin ze worden toegediend zijn diverse schema's opgesteld. Dit geldt overigens in meerdere mate voor streptokinase dan voor alteplase, omdat alteplase pas enkele jaren op de markt is. In praktijk is echter wel enige voorzichtigheid geboden met betrekking tot de keuze van het trombolysicum: streptokinase of alteplase. In veel ziekenhuizen geniet streptokinase de voorkeur vanwege de veel lagere kosten en is routinematig gebruik van alteplase niet gangbaar. Jonge patiënten en patiënten met een groot voorwandinfarct zouden echter meer baat hebben bij alteplase, evenals patiënten die reeds eerder behandeld zijn met streptokinase omdat deze bij een tweede keer streptokinase een grotere kans op allergische reacties hebben (Graeff & Bruggeman, 1995). In welke mate deze groepen alteplase krijgen in de praktijk is niet bekend.

De *therapietrouw* als knelpunt in het bereiken van optimale gezondheidswinst speelt bij de toediening van trombolysen geen rol.

PTCA

Ondanks dat er van PTCA ten opzichte van trombolysen voor de gehele groep mogelijk alleen op korte termijn meer gezondheidswinst is te verwachten (zie *paragraaf 6.3.1*) kan niet uitgesloten worden dat bepaalde subgroepen meer baat hebben van PTCA dan van trombolysen. Bij het AHI is PTCA dan ook met name *geïndiceerd* in patiënten met een verhoogd risico op beroerte of andere bloedingen waardoor trombolysen minder geschikt zijn (Simoons & Arnold, 1993). De klassieke indicatie voor PTCA is overigens de patiënt met chronisch stabiele angina pectoris die niet goed reageert op medicatie, die ischemische ST-veranderingen op het ECG heeft en een goede linker-ventrikelfunctie en bij wie het in principe gaat om een een-vatsaandoening (Pijls et al., 1993). Naast deze klassieke criteria en de bijzondere criteria bij het AHI blijft er een grijs gebied bestaan waarin PTCA in de praktijk wordt toegepast. Onbekend is echter in welke mate PTCA in

Nederland wordt toegepast en welke indicaties hiervoor in de praktijk worden gebruikt. Meeter et al vonden weliswaar dat in het Dijkzigt ziekenhuis in 1987-1990, 31% van de hartinfarctpatiënten onder de 71 jaar een PTCA had ondergaan in vergelijking met 2% in 1981-1983, maar al deze percentages zijn inclusief de PTCA's die werden uitgevoerd bij patiënten die na trombolysen in een instabiele toestand terecht waren gekomen (Meeter et al., 1993).

In verscheidene artikelen wordt gesuggereerd dat een verschil in de *uitvoering* van PTCA een mogelijke oorzaak kan zijn van een verschil tussen de werkzaamheid van PTCA in trials en de doeltreffendheid in de praktijk, waarbij in de praktijk mogelijk een iets hogere sterfte was (Every et al., 1996; Lange, 1993; Michels & Yusuf, 1995; Pijls et al., 1993).

In trials werden PTCA's uitgevoerd in zeer gespecialiseerde en goed uitgeruste (academische) hart-centra met ervaren personeel (artsen, verpleegkundigen en technici) waarbij volgens strenge onderzoeksprotocollen gewerkt moest worden. De praktijk zal minder ideaal zijn. Informatie over de uitvoering van PTCA bij het AHI in Nederland ontbreekt, voor zover ons bekend.

Therapietrouw bij PTCA speelt net als bij trombolysen geen rol.

Aspirine

In principe is aspirine *geïndiceerd* bij alle patiënten met een AHI, tenzij er duidelijke contra-indicaties zijn zoals een eerdere allergische reactie op aspirine of maagdarmbloedingen (De Graeff & Bruggeman, 1995; Collins et al., 1997). Uit de praktijk blijkt, op basis van buitenlands onderzoek dat niet alle artsen goed op de hoogte zijn van de werkzaamheid van aspirine in de acute fase (Ayanian et al., 1994; Collins et al., 1997). Ook blijkt de indicatie voor aspirine niet altijd gegeven te worden. In een Amerikaanse studie bleek 32% van de patiënten met de initiële diagnose AHI en 55% van de patiënten met de definitieve diagnose AHI geen aspirine te krijgen op de eerste-hulpafdeling (Sakethou et al., 1997).

Naar verwachting zal bij de *uitvoering* van de behandeling met aspirine voor wat betreft de toedieningswijze en de dosering weinig discrepantie bestaan tussen trials en de klinische praktijk. Aspirine worden vrijwel altijd oraal (in tabletvorm) toegediend. Voor wat betreft de dosering waarin aspirine wordt toegediend is het nut van de toediening van lagere doses acetylsalicylzuur aangetoond (ISIS-2, 1988; Collins et al., 1997; Algra, 1994). Momenteel kiest men op pragmatische gronden in Nederland voor een dosis van 80-100 mg/dag (De Graeff & Bruggeman, 1995). Net als bij trombolysen is het bij aspirine eveneens belangrijk de behandeling zo snel mogelijk te starten, bij voorkeur in de thuis situatie, met eenmalig een dubbele dosis (De Graeff & Bruggeman, 1995). Op grond van trial resultaten dient de behandeling enkele jaren te worden voortgezet, wellicht op een wat lagere dosis (Antiplatelet trialists' Collaboration group, 1994; Collins et al., 1997). Uit de studie van Sakethou et al blijkt dat in de praktijk de behandeling niet altijd onmiddellijk wordt gestart, bij 54% van degenen die aspirine kregen werd de behandeling één uur na binnenkomst of later gestart (Sakethou et al., 1997).

De *therapietrouw* als knelpunt in het bereiken van optimale gezondheidswinst bij de toediening van aspirine speelt zeer waarschijnlijk pas bij langdurig gebruik een rol. In de acute fase wordt aspirine namelijk in het ziekenhuis toegediend. Pas na de acute situatie, in de

thuisituatie, als de patiënt de aspirine zelf moet innemen, kan de therapietrouw een knelpunt worden. Cijfers over therapietrouw op de lange termijn ontbreken tot op heden echter.

β-blokkers

Over de mate waarin de *indicatie* voor β-blokkers in de acute fase wordt gesteld is, voor zover ons bekend, niets gerapporteerd. Uit een Amerikaanse studie blijkt wel dat van de patiënten die ervoor in aanmerking kwamen en na 30 dagen nog in leven waren, slechts 21% binnen 90 dagen een recept voor β-blokkers heeft gehad (Soumerai et al., 1997). Hoewel het recepten voor ontslagen patiënten betreft, hetgeen geen maat is voor gebruik in de acute fase, lijkt het onwaarschijnlijk dat de overige 79% in de acute fase wel β-blokkers heeft gehad die vervolgens niet gecontinueerd zijn. Verder is het onbekend in hoeverre de groep van 21% in de acute fase ook al β-blokkers heeft gehad en waarbij dit vervolgens gecontinueerd is. Het is mogelijk dat deze groep pas ná de acute fase β-blokkers kregen. De redenen voor bovengenoemde veronderstellingen zijn dat het lange-termijneffect van β-blokkers op de sterftereductie reeds veel langer bekend is dan het effect van de behandeling in de acute fase (Lau et al., 1992; Antman et al., 1992) en dat het relatief risico voor de behandeling ná de acute fase meer uitgesproken is dan voor de acute fase. Kennis over de werkzaamheid van β-blokkers ná de acute fase zal dus naar verwachting eerder zijn toegepast in de dagelijkse praktijk. Gegevens over de indicatiestelling in de acute fase ontbreken echter, desondanks kan een knelpunt in de indicatiestelling voor β-blokkers in Nederland geenszins worden uitgesloten.

De mate waarin *uitvoering* van de behandeling met β-blokkers in de praktijk volgens de werkwijze in trials verloopt is onbekend. De uitvoering is echter niet ingewikkeld als dosering en tijdstip in de gaten worden gehouden.

De *therapietrouw* zal in de acute fase geen probleem zijn, in de post-acute fase wellicht wel.

Conclusie

Voor zowel trombolyse, PTCA, aspirine als β-blokkers ontbreken in Nederland gegevens die een representatief beeld geven over mate waarin deze interventies geïndiceerd worden en over de wijze waarop ze uitgevoerd worden. Wel zijn er uit buitenlands onderzoek sterke aanwijzingen dat de indicatie voor *trombolyse* in 20-30% vaker gesteld kan worden en dat hier naar verwachting gezondheidswinst mee te behalen is. Het is echter de vraag of de gezondheidswinst voor deze additionele groep even groot zal zijn als die behaald wordt in de reeds behandelde groep patiënten. Uiteindelijk is er namelijk een klinische oordeel geweest om geen trombolyse te geven op basis van bijvoorbeeld kenmerken die een groter risico op bloedingen, een minder riskant infarct of een onzekere diagnose weerspiegelen. Bij de uitvoering van trombolyse is de keuze van het trombolyticum van belang. Of subgroepen die veel baat kunnen hebben bij alteplase dit in de praktijk ook ontvangen is niet bekend.

PTCA is mogelijk geïndiceerd voor subgroepen met een AHI. Hoe indicaties in de praktijk worden gehanteerd is niet bekend. De uitvoering kan een knelpunt zijn bij het behalen van de optimale gezondheidswinst.

Voor *aspirine* en *β-blokkers* blijkt uit buitenlands onderzoek dat de indicatie hiervoor te weinig wordt gesteld. Bij de uitvoering is het tijdstip van starten van de behandeling

en de dosering van belang.

De *therapietrouw* speelt bij geen van de vier de behandelingen een rol van betekenis in de acute fase.

6.4 Toekomstige ontwikkelingen

Er zijn geen nieuwe zorginterventies voor het acuut hartinfarct in ontwikkeling die zullen leiden tot een grote doorbraak. Op diagnostisch vlak is de ontwikkeling van serum markers (troponin I en T) van belang voor een goede voorspelling van de sterfte op korte termijn (Antman et al., 1996; Ohman et al., 1996). De bruikbaarheid hiervan voor de (klinische) praktijk zal de komende jaren nog verduidelijkt moeten worden.

6.5 Beschouwing

Van trombolysen, aspirine en β -blokkers is op basis van meta-analyses en gerandomiseerd onderzoek bewezen dat ze werkzaam zijn om de sterfte na een acuut transmuraal hartinfarct te verminderen. Heparine is onvoldoende werkzaam om in aanvulling op aspirine toe te passen. PTCA kan een alternatief zijn voor trombolysen maar is in de acute situatie alleen op de korte termijn iets beter en lijkt alleen bij sommige subgroepen geïndiceerd.

De meta-analyses geven niet alleen een schatting van de werkzaamheid van de diverse interventies, maar ook inzicht in effectmodificatoren, subgroepen waarbij een interventie een grotere of kleinere werkzaamheid heeft. Inzicht in deze effectmodificatoren biedt de mogelijkheid om het proces van zorg in de praktijk beter te beoordelen.

Verskillende observationele onderzoeken maken aannemelijk dat deze interventies ook in de praktijk doeltreffend zijn en dat hierdoor de sterfte door een acuut hartinfarct verminderd is.

Om te beoordelen of er nog gezondheidswinst te behalen is kunnen enerzijds de effecten gevonden in trials en meta-analyses vergeleken worden met de effecten gevonden in observationele studies naar de doeltreffendheid en kan anderzijds het proces van zorg bestudeerd worden.

Bij de vergelijking tussen werkzaamheid en doeltreffendheid van de behandeling van het AHI hebben we ons beperkt tot trombolysen en PTCA omdat voor deze interventies voldoende gegevens beschikbaar waren. Uit onderzoeken is gebleken dat het risico op sterfte na *trombolysen* in de praktijk (doeltreffendheid) orde van grootte hetzelfde en soms zelfs lager is dan in trials (werkzaamheid). In een studie is ingegaan op de mogelijke oorzaken voor de wat lagere sterfte in de observationele studie in vergelijking met de trials voor trombolysen (Every et al., 1996). De discrepanties worden mogelijk verklaard door een aantal factoren die in algemene termen omschreven kunnen worden en deels verwijzen naar knelpunten in het proces van zorg:

- verschil in effectmodificatoren i.c. een kortere behandelingsvertraging in de praktijk;
- co-interventies i.c. in de praktijk meer PTCA's en angio's op de eerste dag van de trombolysen behandeling;

- minder goede documentatie in praktijk i.c. informatie uit statussen waardoor minder beroertes zijn gedocumenteerd.

Wat betreft de vergelijking tussen doeltreffendheid en werkzaamheid van *PTCA* is uit de studie van Every et al. een iets hogere sterfte voor *PTCA* in de praktijk gebleken. Als mogelijk verklaring geven zij:

- co-interventies i.c. agressiever gebruik van heparine of non-ionische vloeistoffen tijdens *PTCA*/angiografie in trials;
- vakbekwaamheid in uitvoering i.c. lagere vakbekwaamheid ten aanzien van *PTCA* in de praktijk waarbij een lager succespercentage werd gevonden.

Concluderend kan gesteld worden dat uit deze vergelijkingen van onderzoeken over werkzaamheid met die over doeltreffendheid geen duidelijke aanwijzingen volgen dat er nog veel extra gezondheidswinst te behalen valt. Desalniettemin, zou het onterecht zijn om te concluderen dat er geen gezondheidswinst behaald kan worden. Inzicht in knelpunten in het proces van zorg in combinatie met kennis over werkzaamheid, effectmodificatie en risicofactoren voor contra-indicaties geeft namelijk wel aanwijzingen voor verbeteringen en de nog te behalen gezondheidswinst. Deze knelpunten worden vervolgens besproken.

De *pre-symptomatische fase* wordt vooral gekenmerkt door de plotselinge sterfte aan een AHI en het optreden van stille infarcten. De interventies en het proces van zorg hierbij zijn in dit hoofdstuk niet uitgebreid besproken. Primaire preventie en reanimatie bieden hier de belangrijkste mogelijkheden voor het behalen van gezondheidswinst (zie ook *thema-rapport IV, deel B, paragraaf 1.2, 4.4 en 4.5*). Primaire preventie is uiteraard ook van belang om het symptomatische hartinfarct te voorkomen.

In de *symptomatische fase* valt een grote gezondheidswinst te behalen door de delay (behandelingsvertraging) zowel buiten als binnen het ziekenhuis te verkleinen. Dit wordt verderop in meer detail behandeld. Verbeterde diagnostiek lijkt niet te zullen leiden tot grote gezondheidswinst omdat een (groot) AHI meestal duidelijke verschijnselen op het ECG geeft.

De laatste fase in het proces van zorg bij het AHI is *de fase waarin de interventies in het ziekenhuis worden toegepast*. In die fase gaat het om knelpunten ten aanzien van de indicatiestelling voor en de uitvoering van de interventie, en de therapietrouw. Hier lijkt, op basis van onderzoeken in het buitenland, meer gezondheidswinst behaald te kunnen worden door vaker de indicatie te stellen voor behandeling met *trombololytica, aspirine* en *β-blokkers*. De uitvoering van deze interventies hoeft geen groot knelpunt te zijn, behoudens de keuze van het tromboliticum bij bepaalde subgroepen en het tijdstip van starten en de dosering van de therapie. De therapietrouw speelt in de acute fase geen rol, wel wanneer de behandeling na ontslag uit het ziekenhuis gecontinueerd wordt zoals voor aspirine en *β-blokkers*.

Vervangen van trombololyse door *PTCA* bij alle patiënten zal niet leiden tot veel extra gezondheidswinst. Mogelijk is er wel gezondheidswinst bij bepaalde subgroepen maar door onbekendheid van de werkzaamheid van *PTCA* bij subgroepen met een AHI en het ontbreken van inzicht in de indicaties in de praktijk is niet goed te beoordelen of er veel gezondheidswinst te behalen is door verandering (bijvoorbeeld verruiming) van de indicatiestelling voor *PTCA*. Als *PTCA* wordt toegepast kan de uitvoering een rol gaan spelen in het behalen van de optimale gezondheidswinst. *PTCA* wordt echter in de acute

fase op beperkte schaal in de praktijk toegepast omdat niet ieder ziekenhuis over de faciliteiten beschikt. In Noord-Amerika kan bijvoorbeeld in slechts 18% van de ziekenhuizen een PTCA worden verricht (Lange, 1993). Lange stelt dat de eenvoudig toe te dienen en goedkope trombolysen de voorkeursbehandeling bij het AHI zal blijven omdat de geringe winst in gezondheid en kosten, zoals uit de trials is gebleken, niet opweegt tegen de kosten die gemaakt moeten worden om PTCA mogelijk te maken in het hele land (Lange, 1993). De therapeutrouw speelt bij PTCA geen rol van betekenis.

Na bestudering van het proces van zorg bij het AHI mogen we concluderen dat de belangrijkste knelpunten voor het behalen van extra gezondheidswinst de delay (behandelingsvertraging) en de indicatiestelling zijn. De mate waarin een modificatie van deze twee factoren zou leiden tot een grotere gezondheidswinst wordt hieronder in meer detail uitgewerkt en gekwantificeerd. Dit bleek echter alleen mogelijk voor trombolysen omdat voor deze interventie voldoende informatie beschikbaar was.

Een groot deel van de patiënten komt te laat. In kwantitatieve zin zou, op basis van buitenlands onderzoek 20% te laat komen (> 12 uur) en 15% (7-12 uur) meer baat hebben als ze eerder kwamen. Daarnaast zou een deel van de patiënten die in principe in aanmerking komt voor trombolysen dit niet krijgen. Op basis van buitenlands onderzoek is dit naar schatting 20-30%. De te behalen gezondheidswinst moet binnen deze onterecht niet behandelde groep echter genuanceerd beoordeeld worden en zal wellicht niet die omvang hebben zoals die voor de totale groep geldt. De kenmerken van deze onterecht niet behandelde groep weerspiegelen namelijk een groter risico op bijwerkingen, een infarct met een kleiner risico, een kleinere kans op doeltreffendheid en een onzekere diagnose (zie *tabel 6.2* en Krumholz et al., 1997).

Om de omvang van de te behalen gezondheidswinst in deze groep goed te kunnen beoordelen moet men kennis over werkzaamheid bij deze kenmerken (effectmodificatie) en de kans op bijwerkingen van trombolysen bij deze kenmerken combineren met de mate van voorkomen van deze kenmerken bij de groep die nog geen trombolysen krijgt.

Hieronder volgt een poging om de nog te behalen gezondheidswinst te kwantificeren. Stel dat:

15% de interventie niet krijgt en nu binnen 4-6 uur trombolysen krijgt,

15% te laat komt (>12 uur) en nu binnen 4-6 uur komt en

15% tussen 7-12 uur komt en nu binnen 4-6 uur komt.

Indien de absolute sterfte reductie in de groep van 4-6 uur op 19/1000 wordt gesteld en het verlies per uur vertraging op 1,6 per 1000 patiënten (FTT, 1994), dan is de (extra) winst voor de eerste groep 19/1000, voor de tweede groep 19/1000 en voor de laatste gemiddeld $4 \times 1,6/1000 = 6,4/1000$. Totaal zou dit dan $(0,15 \times 19 + 0,15 \times 19 + 0,15 \times 6,4)/1000 = 7/1000$ minder sterfgevallen geven. Uit de meta-analyse van trombolysen (FTT, 1994) blijkt dat voor degenen die binnen zes uur trombolysen hebben gekregen de winst 23/1000 is. Dit zou een ideaal maximum kunnen zijn.

De studie van Krumholz et al. biedt de mogelijkheid na te gaan welke factoren het meest bijdragen aan het niet krijgen van trombolysen (zie *tabel 6.2*) (Krumholz et al., 1997).

In *tabel 6.2* staat de odds ratio voor het krijgen van trombolysen voor verschillende patiëntkenmerken vermeld, samen met de prevalentie van het kenmerk en het aantal met het kenmerk dat de interventie niet kreeg. Op basis van de odds ratio's en de aantallen

Tabel 6.2: Odds ratio, gebaseerd op een logistisch-regressie-model, voor het krijgen van trombolysie per subgroep met een bepaald kenmerk; de prevalentie van het patiëntkenmerk en het aantal patiënten met het kenmerk dat geen trombolysie kreeg in een Amerikaanse studie onder 753 personen van 65 jaar en ouder met als ontslag diagnose hartinfarct die in principe in aanmerking kwamen voor trombolysie (Bron: Krumholz et al., 1997).

	Gecorrigeerde odds ratio	Prevalentie (%)	Aantal met het kenmerk dat geen trombolysie kreeg
Linker-bundeltakblok	0,04	13	96
Pijn op de borst > 6 uur	0,26	53	295
Bypass operatie gehad	0,30	7	42
Geen pijn op de borst	0,31	37	223
Q-golven op ECG	0,35	51	213
Totale ST-elevatie ≤ 6 mm	0,38	66	334
ST-elevatie in maar 2 naast elkaar gelegen ECG-afleidingen	0,62	45	254
Verwardheid	0,34	8	50
Coma	0,07	3	21
Leeftijd (per jaar)	0,92	n.v.t.	n.v.t.

die de interventie niet kregen blijken de belangrijkste factoren voor het niet krijgen van trombolysie de delay, de ECG-afwijkingen, ontbreken van pijn op de borst en leeftijd zijn. Of toename van trombolysie voor ieder van de kenmerken tot dezelfde absolute verbetering in sterfte zal leiden is onwaarschijnlijk, maar niet goed te kwantificeren.

Met het voorbehoud dat niet alle gegevens direct op Nederland betrekking hebben kan geconcludeerd worden dat extra gezondheidswinst vooral gezocht moet worden in het verkleinen van de patiëntdelay en het verbeteren van de indicatie voor trombolysie, aspirine en β -blokkers. Voor PTCA valt waarschijnlijk op eenzelfde wijze als voor trombolysie gezondheidswinst te boeken door de patiëntdelay te verkleinen. Wat betreft de indicatiestelling is dit onzekerder omdat de precieze indicatie van PTCA bij het AHI (nog) niet bekend is. De uitvoering van PTCA blijft een belangrijk aandachtspunt.

6.6 Ontbrekende informatie

Voor Nederland ontbreekt representatieve informatie over het proces van zorg zoals over de delay, diagnostiek, indicatiestelling, uitvoering en therapietrouw (na de acute fase). Voor het beoordelen van (de trend in) knelpunten in het proces van zorg is informatie van belang over:

- tijd tussen begin van de klachten en start van de behandeling (delay);
- prognostische kenmerken van de patiënt, (contra-)indicatiecriteria en effectmodificatoren voor bewezen werkzame zorginterventies;
- de werkelijk gekregen behandeling;
- het tijdstip van starten en aspecten van de uitvoering van de behandeling.

Op basis van deze gegevens kan berekend worden hoeveel procent de behandeling niet

krijgt terwijl dit wel zou moeten. Daarnaast kan met deze gegevens een indruk verkregen worden over de mate waarin dit gepaard ging met gezondheidsverlies.

Inzicht in (de trend in) uitkomsten zoals sterfte, bijwerkingen en kwaliteit van leven is informatief voor de beoordeling van de (trend in) kwaliteit en effecten van de zorg. Het is ook van belang dat er een mogelijkheid bestaat om de procesaspecten en uitkomsten aan elkaar te relateren, daarbij rekening houdend met patiëntkenmerken. Hierdoor is mogelijk een betere indruk te verkrijgen over de mate waarin het niet indiceren, bijvoorbeeld van aspirine, gepaard gaat met gezondheidsverlies.

Literatuur

- Algra A, Gijn J van. Acetylsalicylzuur: secundaire preventie van vaatziekten en enkele andere toepassingen. *Geneesmiddelen bulletin* 1994; 28: 8-12.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ* 1988; 296: 320-331.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various groups of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
- Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A Comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992; 268: 240-248.
- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-1349.
- Arnold AER. Benefits and risks of thrombolysis for acute myocardial infarction (Proefschrift). Rotterdam: Erasmus University Rotterdam, 1990.
- Ayanian JZ, Hauptman PJ, Guadagnoli E, Antman EM, Pashos CL, McNeil J. Knowledge and practices of generalist and specialist physicians regarding drug therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331: 1136-1142.
- Birkhead JS. Time delays in provision of thrombolytic treatment in six district hospitals. *BMJ* 1992; 305: 445-448.
- Bleeker JK, Erdman RAM, Lamers LM, Does E van der, Simoons ML. Vertraging bij de opname van hartinfarctpatiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 2082-2086.
- Bonneux L, Looman CWN, Barendregt JJ, Maas PJ van der. Regression analysis of recent changes in cardiovascular morbidity and mortality in the Netherlands. *BMJ* 1997; 314: 789-792.
- Bouten MJM, Simoons ML, Hartman JAM, Miltenburg AJM van, Does E van der, Pool J. Prehospital thrombolysis with alteplase (rt-PA) in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1992; 13: 925-931.
- Bruyne MC de, Mosterd A, Hoes AW, et al. Prevalence, determinants and misclassification of myocardial infarction in the elderly. *Epidemiology* 1997 (in press).
- Collins R, MacMahon S, Flather M, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ* 1996; 313: 652-659.
- Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 847-860.
- Does E van der, Lubsen J. Acute coronary events in general practice: the imminent myocardial infarction Rotterdam study (Proefschrift). Rotterdam: Erasmus University Rotterdam, 1978.
- Epstein SE, Quyyumi AA, Bonow RO. Sudden cardiac death without warning. Possible mechanisms and implications for screening asymptomatic populations. *N Engl J Med* 1990; 321: 320-324.
- European Secondary Prevention Study Group. Translation of clinical trials into practice: a European population-based study of the use of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1996; 347: 1203-1207.
- Every NR, Parsons LR, Hlatky M, et al. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1263-1260.
- Feyter PJ de, Kaene D, Deckers JW, Jaegere P de. Medium- and long-term outcome after coronary balloon angioplasty. *Progr Card Dis* 1994; 36: 385-396.

- Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
- Fracheboud J. Hartbewaking of thuisblijven? Een descriptieve studie over thuisbehandeling van patienten met een hartinfarct in Nederland. Utrecht: Nederlands Instituut voor Eerstelijnsgezondheidszorg, 1987.
- Graeff PA de, Bruggemann J. De medicamenteuze behandeling bij en na het myocardinfarct. *Geneesmiddelen bulletin* 1995; 29: 123-129.
- Graves EJ. National Center for Health Statistics. National Hospital Discharge Survey: annual summary, 1990. Vital and Health statistics. DHHS publication no. (PHS) 92-1773. Washington D.C.: Government Printing Office, 1992.
- Grijseels EWM, Hartman JAM, Lenderink T, Deckers JW, Hoes AW, Simoons ML. Pre-hospitale trombolytische behandeling met alteplase of streptokinase. *Hart Bulletin* 1995; 26: 159-164.
- The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-1622.
- The GUSTO-IIb Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-1628.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarction Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; ii: 349-360.
- Ketley D, Woods KL. Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 891-894.
- Krumholz HM, Murillo JE, Chen J, et al. Thrombolytic therapy for eligible elderly patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277: 1683-1688.
- Lange RA, Hillis LD. Immediate angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 726-728.
- LATE study group. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 759-766.
- Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248-254.
- Loenhout TT van. De medicamenteuze behandeling van asymptomatische myocardischemie. *Geneesmiddelen bulletin* 1996; 30: 13-16.
- McGovern PC, Pankow JS, Shahar E, et al. Recent trends in acute coronary heart disease: mortality, morbidity, medical care and risk factors. *N Engl J Med* 1996; 334: 884-90.
- Meeter K, Honkoop P, Verhage AH, Boersma H, Fioretti P, Deckers JW. De behandeling van het myocardinfarct gedurende de ziekenhuisfase en kort daarna: nu en 10 jaar geleden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1922-1926.
- Meijler AP, McDonnell JM, Rigter H. Beoordeling van indicatiestelling met de RAND-methode: invasieve therapie bij coronairsclerose als voorbeeld. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 22-28.
- Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. *Circulation* 1995; 91: 476-485.
- Naylor DC, Chen E. Population-wide mortality trends among patients hospitalized for acute myocardial infarction: the Ontario experience, 1981 to 1991. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1431-1438.
- Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-1341.
- Olsson G, Held PH. Early intravenous beta blockade and thrombolytics in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 156G-180G.
- Pijls NHJ, Bonnier JJRM, Witsenburg M, et al. Indications and guidelines for interventional cardiology 1992. A report of the Task Force on Interventional Cardiology of the Netherlands Society of Cardiology. *Netherlands Journal of Cardiology* 1993; 2: 106-15.
- Sakethou BB, Conte FJ, Noris M, et al. Emergency department use of aspirine in patients with possible acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 127: 126-129.
- Simoons ML, Serruys PW, Brand M van den, et al. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 717-728.
- Simoons ML, Vos J, Tijssen JGP, et al. Long term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1609-1615.
- Simoons ML, Arnold AER. Tailored thrombolytic therapy: a perspective. *Circulation* 1993; 88: 2556-2564.
- Simoons ML. Acuut hartinfarct. In: Roelandt JRCT (red.). *Leerboek cardiologie*. Houten: Bohn, Stafleu, Van Loghum, 1994 : 454-470.

- Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of β -blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277: 115-121.
- Verheugt FWA, Kupper AJ, Sterkamm LGW, Meijer A, Peels CH, Roos JP. Emergency room infusion of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: feasibility, safety and haemodynamic consequences. *Am Heart J* 1989; 117: 1018-1022.
- Weaver DW, Cerqueira M, Halstrom AP, et al. The myocardial infarction triage and intervention trial of pre-hospital versus hospital initiated thrombolytic therapy. *JAMA* 1993; 270: 1211-1216.
- Werf F van der, Arnold AER. Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. *BMJ* 1988; 297: 1374-1379.
- Woods KL, Ketley D. Thrombolysis and acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 233-233.

7 HARTFALEN

F.A.M. Jonkman, J.W. van Ree

7.1 Inleiding

In de literatuur ontbreekt consensus over de definitie van hartfalen en alle definities hebben hun beperkingen (zie *thema-rapport I, deel B2, paragraaf 7.2*). In *thema-rapport I, deel B2, paragraaf 7.2* wordt door Hoes en Mosterd verder gesteld: ‘In de Consensus Hartfalen uit 1994 werd gekozen voor “cardiaal bepaalde (pomp)functiestoornis met de daarbij behorende symptomen” (Westerhof & De Graeff, 1994). Internationaal wordt de definitie van Packer frequent gebruikt: “a complex syndrome characterized by abnormalities of left ventricular function and neurohumoral regulation, which are accompanied by effort intolerance, fluid retention and reduced longevity” (Packer, 1992). Beide definities geven de essentie van het syndroom hartfalen goed weer: de combinatie van een dysfunctie van de hartkamer en symptomen. Bij een, bijvoorbeeld met behulp van echografisch onderzoek, aangetoonde verminderde functie van de hartkamer die niet gepaard gaat met symptomen, is het dus beter niet van hartfalen te spreken, maar van asymptomatische ventrikeldysfunctie.’

Een belangrijk punt is dat in de oude definitie vaak sprake is van hartfalen als ‘de pompfunctie van het hart niet kon voldoen aan de metabole vraag van het lichaam’, in de moderne definitie als ‘er een geactiveerd neurohumoraal systeem nodig is om de circulatie in stand te houden’ (Francis et al, 1995b). Deze definitie doet meer recht aan de huidige benadering van hartfalen als een systemisch syndroom. Op grond van dit inzicht worden namelijk ook nieuwe diagnostische methoden en interventies ontwikkeld.

Uit huisartsenregistraties blijkt dat in Nederland in 1994 46.300 personen hartfalen kregen en dat 93.500 personen hartfalen hadden (zie *thema-rapport I, deel B2, paragraaf 7.2*). De prevalentie en incidentie neemt toe met de leeftijd. Het aantal sterfgevallen hieraan was in 1994 7617 en dit leidde tot 59.000 verloren levensjaren (zie *thema-rapport I, deel B1, paragraaf 3.1*). In 1992 werden in Nederland 24.000 patiënten met hartfalen opgenomen, waarvan 15-20 % meer dan één maal (Reitsma et al., 1994). Met de vergrijzing van de Nederlandse bevolking en de betere overleving van patiënten met coronaire hartziekten zal het aantal patiënten met hartfalen toenemen (Bonneux et al., 1994).

Bij het hartfalen werd tot voor kort voornamelijk gekeken naar de systolische functie van de hartspier; het vermogen van de hartkamer om zich te ledigen. De laatste jaren wordt bij hartfalen ook aandacht gegeven aan de diastolische functie van de hartspier. Hierbij kan een vullingsprobleem bestaan, als de hartspier zich niet goed kan ontspannen (relaxatie stoornis, zoals bijvoorbeeld bij ischaemie) dan wel stugger is, hetgeen op hogere leeftijd en bij linker ventrikel hypertrofie ten gevolge van hypertensie wordt gezien.

Klachten die passen bij hartfalen zijn moeheid, kortademigheid, oedeem (vochtophoping), hoesten, een vol gevoel in de buik, misselijkheid en gebrek aan eetlust (De Graeff et al., 1995).

De prognose van hartfalen is slecht. Een studie in de algemene bevolking laat zien dat de mediane overleving na het stellen van de diagnose bij mannen en vrouwen respec-

tievelijk 1,7 en 3,2 jaar is (Ho et al., 1993). Veertig procent overleed binnen vier jaar in een trial ondanks gebruik van een ACE-remmer naast diuretica en digoxine (The SOLVD Investigators, 1991).

Prognostische factoren voor sterfte zijn met name de systolische linker ventrikel functie (vaak uitgedrukt als ejectiefraction), de pulmonaire wiggedruk dan wel de einddiastolische druk in de linker ventrikel, de linker ventrikel einddiastolische diameter, de functionele capaciteit (New York Heart Association (NYHA I-IV), de belastbaarheid bij extreme lichamelijke inspanning (VO₂-max ergometrie) en de mate van activatie van het neurohumorale systeem (Braunwald, 1997).

De NYHA-klasse komt redelijk overeen met de door de patiënt ervaren kwaliteit van leven (Erikson et al., 1988). De linker ventrikel ejectiefraction, een objectieve maat voor de hartfunctie, blijkt niet goed overeen te komen met het welbevinden van de patiënt, gemeten op hetzelfde moment (Hadorn et al., 1994).

Veranderingen in bovengenoemde prognostische factoren kunnen gebruikt worden als maat voor de effecten van interventies, hoewel de relatie tussen objectieve maten en subjectief welbevinden niet perfect is.

Hartfalen en de behandeling hiervan kunnen niet los gezien worden van (de behandeling van) het hartinfarct. Een goede behandeling van het acuut hartinfarct met trombolitica, bijvoorbeeld, verkleint het risico op hartfalen. De kans op het krijgen van hartfalen wordt ook verminderd door een goede behandeling van hoge bloeddruk. Het voorkomen van gezondheidsverlies door hartfalen en het optimaliseren van de gezondheidswinst kan dus deels geschieden door optimale behandeling van coronaire hartziekten en risicofactoren voor hartfalen. Deze behandelingen worden hier niet besproken. De effecten van zorg bij het acuut hartinfarct worden besproken in *deel B, hoofdstuk 6*. De preventie van hart- en vaatziekten door behandeling van een hoog cholesterol en hoge bloeddruk in *thema-rapport IV, deel B, paragraaf 4.4* respectievelijk *4.5*.

De behandeling van hartfalen is te onderscheiden in twee delen. Enerzijds de behandeling van hartfalen als zodanig, aangrijpend op de cardiale dysfunctie en het geactiveerde neurohumorale systeem. Daarnaast de behandeling van de onderliggende oorzaak van het hartfalen. De meest voorkomende oorzaak van hartfalen is een coronaire hartziekte. Een tweede oorzaak is hoge bloeddruk. Ritmestoornissen (zoals atriumfibrilleren), primaire klepafwijkingen en cardiomyopathieën, bijvoorbeeld tengevolge van overmatig alcoholgebruik, zijn andere oorzaken. In een minderheid van de gevallen maakt de pompfunctiestoornis deel uit van een andere systeemziekte zoals schildklierdysfunctie (Braunwald, 1997).

Het aantal interventies dat gebruikt wordt om achterliggende oorzaken te behandelen is omvangrijk. Een systematische bestudering van de werkzaamheid en het proces van zorg bij de behandeling van achterliggende oorzaken heeft voor dit hoofdstuk niet plaatsgevonden.

In dit hoofdstuk wordt de werkzaamheid van een aantal zorginterventies besproken die toegepast worden als er al sprake is van hartfalen en die zich richten op het hartfalen als zodanig. Bij de bespreking van het proces van zorg ligt het accent op het tijdige contact met de gezondheidszorg, de diagnostiek van het hartfalen, de indicatiestelling en uitvoering van de advisering over leefregels en de medicamenteuze behandeling in het bijzonder de ACE-remmers, de harttransplantatie, de verpleegkundige interventies en op

de therapietrouw. Dit laat onverlet dat er wellicht ook extra gezondheidswinst te behalen is door het oplossen van knelpunten in het proces van zorg voor het opsporen en behandelen van de achterliggende oorzaken.

7.2 Beoordelen van uitkomsten en proces

7.2.1 Contact met de gezondheidszorg

Gezondheidsverlies kan optreden als patiënten niet tijdig in contact komen met de gezondheidszorg. Veel patiënten met een verhoogd risico op hartfalen staan al in contact staan met de gezondheidszorg, zoals met de specialist of huisarts, in verband met de controle van een coronaire hartziekte (bijvoorbeeld een vroeger doorgemaakt hartinfarct) en/of hoge bloeddruk. Dit zijn belangrijke oorzaken van hartfalen. De controle van deze patiënten is dan ook deels gericht op het voorkomen van hartfalen en de vroege herkenning ervan. De beoordeling van het proces van zorg voor deze groep komt hier niet aan de orde (zie ook *paragraaf 7.1 Inleiding*).

Daarnaast zijn er patiënten die pas voor het eerste met de gezondheidszorg in contact komen als ze al klachten van hartfalen hebben. Uit gegevens van de huisartspraktijk blijkt dat een huisarts per jaar met gemiddeld 10-15 nieuwe patiënten met hartfalen in aanraking komt (Van Lisdonk et al., 1994; Lamberts, 1991). In Nederland behoort een belangrijk deel van de zorg bij hartfalen tot het takenpakket van de huisarts.

Over de vertraging die optreedt tussen het door de patiënt voor het eerst ervaren van symptomen en het eerste contact met de gezondheidszorg is niets bekend.

Om het gezondheidsverlies door een (te) laat contact met de gezondheidszorg te verkleinen kan screening in de algemene bevolking overwogen worden. Actieve opsporing van risicopatiënten voor hartfalen buiten de gezondheidszorg wordt echter niet gepropageerd wegens het ontbreken van criteria voor de selectie van te onderzoeken patiënten, het ontbreken van een gouden standaard voor het stellen van de diagnose in de algemene populatie en het ontbreken van onderzoek naar de effecten van screening. Preventie en vroege behandeling van hartfalen door vroege opsporing in risicogroepen door de huisarts is een alternatief. Ook hiervoor ontbreken nog voldoende onderbouwende gegevens over de te gebruiken opsporingsmethode, de validiteit hiervan evenals over de omvang van de te verwachten gezondheidswinst.

Wel is bij de consensus bijeenkomst van het CBO uitgesproken dat vroege opsporing van hartfalen wenselijk is omdat behandeling in een vroeg stadium nuttig is (De Graeff et al., 1995).

7.2.2 Diagnostiek

Hartfalen is een klinisch syndroom. Binnen de eerste lijn is er geen specifiek onderzoek, anamnestiche bevinding of lichamelijk afwijking, dat de ‘gouden standaard’ is voor de diagnose hartfalen. Kortademigheid (85%), oedeem (22%) en hoesten (7%) zijn de

belangrijkste klachten waarmee de patiënt met hartfalen bij de huisarts komt. De klacht kortademigheid leidt bij ouderen in ongeveer 20% tot de diagnose hartfalen. Bij jongeren zal dat minder vaak zo zijn. De andere klachten hebben in de praktijk een nog lagere voorspellende waarde voor de aanwezigheid van hartfalen. Op hogere leeftijd en bij de aanwezigheid van comorbiditeit zoals hypertensie of coronairsclerose neemt de voorspellende waarde van de klachten kortademigheid, oedeem en hoesten toe (Grundmeijer et al., 1996). Bij klachten van kortademigheid en hoesten kan het onderscheid met longziekten lastig te maken zijn.

Uit een Finse studie in de huisartspraktijk bij patiënten verdacht van hartfalen bleek uit nader onderzoek door een cardioloog die de Boston-criteria (zie verder) toepaste, vóór het starten van de behandeling, dat in circa 45% de diagnose hartfalen niet kon worden bevestigd (Remes et al., 1991). Bij een aantal was sprake van vetzucht (met name vrouwen), een longaandoening of angina pectoris zonder hartfalen.

Ander onderzoek naar de positief voorspellende waarde van anamnese en lichamenlijk onderzoek is gebaseerd op selecte, verwezen populaties. Ook hieruit komt naar voren dat de voorspellende waarde van anamnese en lichamenlijk onderzoek laag is, met een hoogste waarde van circa 60% voor de moeilijk te horen derde harttoon in een selecte populatie (Harlan et al., 1977). Sommige combinaties van klachten en verschijnselen kunnen een hogere voorspellende waarde hebben. Hiervoor zijn scoringslijsten ontwikkeld waarin klachten en lichamenlijke afwijkingen moeten worden opgeteld om zo waarschijnlijk mogelijk tot een diagnose te kunnen komen (Mosterd, 1997). De belangrijkste daarvan zijn de Boston- en Framinghamlijst (Carlson et al., 1985; McKee et al., 1971). Ook in een Nederlands onderzoek in de huisartsenpraktijk is een scoringslijst ontwikkeld (Walma et al., 1993).

Binnen de tweede lijn bestaan duidelijkere criteria voor de diagnose zoals de ejection fractie (beneden 40% of beneden 50%) en de einddiastolische druk in de linker ventrikel.

De bepaling van neurohormonen voor het bepalen van de aanwezigheid en, indien positief, stagering van hartfalen is nog geen routine (De Graeff et al., 1995; Guidelines ESC; 1997).

Volgens de criteria van de NHG-Standaard Hartfalen (Walma et al., 1995) kan op basis van de anamnese en het lichamenlijk onderzoek de diagnose hartfalen met voldoende zekerheid worden vastgesteld om een therapeutisch beleid te starten. Cardiologen echter achten echocardiografie van essentieel belang bij elke patiënt bij wie hartfalen wordt vermoed omdat hiermee de linker-ventrikelfunctie kan worden vastgesteld en vastgelegd en behandelbare oorzaken kunnen worden ontdekt. Andere specialisten en huisartsen zijn niet in alle gevallen overtuigd van de meerwaarde van dit onderzoek (De Graeff et al., 1995; Wheeldon et al., 1993; Clarke et al., 1994; Colquhoun et al., 1995; Aronow, 1994; Dargie & McMurray, 1994; Mair et al., 1996).

Vanwege de slechte voorspellende waarde van anamnese en lichamenlijk onderzoek is nagegaan wat aanvullend echocardiografisch onderzoek op initiatief van de huisarts kan betekenen. In diverse studies naar de waarde van vrije toegankelijkheid van echocardiografie wordt de door de huisarts gestelde waarschijnlijkheidsdiagnose hartfalen in maar circa 25% tot 65% van de verwezen patiënten bevestigd (Francis et al., 1995b; Wong & Doshi, 1995; Calvo-Corbella et al., 1995; Wheeldon et al., 1993; Clarke et al., 1994; Mair et al., 1996). In een studie met circa 25% bevestigde diagnoses leidde dit tot

wijziging van de therapie (Francis et al., 1995a). Uit een andere studie met circa 45% bevestigde diagnoses, blijkt dat de huisarts het behandeladvies in 90% van de gevallen opvolgt (Murphy & Bossingham, 1995). De exacte effecten van aanvullende echocardiografisch onderzoek op verzoek van de huisarts op de gezondheidssuitkomsten en de kosten zijn niet bekend.

Bovengenoemde gegevens zijn steeds gebaseerd op een enkel echocardiogram. In een aantal gevallen, zoals bij episoden van ischaemie van de hartspier, heeft de patiënt intermitterend hartfalen. In deze gevallen is de relatie tussen het klinische syndroom hartfalen en (echocardiografische) ventrikeldysfunctie niet altijd aanwezig (Baker et al., 1994b; Marantz et al., 1988). Het gevaar van onterecht stoppen van een reeds door de huisarts ingestelde behandeling op basis van een vals negatief echocardiogram blijft dan ook aanwezig. (Dargie & Murray, 1994). Een andere beperking van bovengenoemde studies is het ontbreken van een (goede) vergelijking met een controlegroep, zodat het effect van echocardiografie faciliteiten op uitkomsten en de extra te behalen gezondheidswinst niet eenvoudig is vast te stellen.

Verscheidene studies geven aan dat bij ongeveer 30% van de patiënten met hartfalen geen ventriculaire systolische, maar diastolische dysfunctie bestaat (Vasan et al., 1995). Vooral ouderen hebben meer kans op diastolische dysfunctie. Diastolische dysfunctie geeft vergeleken met systolische dysfunctie reëltief weinig symptomen. Op grond van anamnese of lichamelijk onderzoek is deze diagnose dan ook moeilijk te stellen. Voor het opsporen van diastolische stoornissen van het hart is het echocardiogram het diagnosticum bij uitstek. Het therapeutisch belang van het opsporen van een diastolische dysfunctie is nog niet duidelijk. De aanwezigheid van een diastolische dysfunctie geeft waarschijnlijk wel een slechtere prognose (Aronow, 1994; Brogan et al., 1992). Goede studies ontbreken echter. Bovendien hebben patiënten met naast systolisch hartfalen echocardiografisch aangetoonde diastolische functiestoornissen ernstiger hartfalen (Yu et al., 1996; Struthers, 1996).

Onderzoek naar de mate waarin de diagnose hartfalen ten onrechte niet door de huisarts wordt gesteld ontbreekt. Hierdoor is niet bekend of zinvolle interventies te laat worden gegeven.

In de dagelijkse praktijk in het buitenland blijkt bij patiënten met een sterke verdenking of zelfs al klinische diagnose van hartfalen het echocardiogram vaak achterwege gelaten te worden. Uit buitenlands onderzoek blijkt dat slechts 30% van voor hartfalen verwezen patiënten een echocardiografisch onderzoek onderging (Clarke et al., 1994; Mair et al., 1996). Ook andere onderzoekers rapporteren onderdiagnostiek van hartfalen door achterwege laten van echocardiografie (Morgan & King, 1995). Voor Nederland ontbreken gegevens hierover.

Conclusie

Anamnese en lichamelijk onderzoek hebben een beperkte voorspellende waarde voor de diagnose hartfalen maar worden in de dagelijkse huisartsenpraktijk voldoende betrouwbaar geacht voor het starten van een therapie. Onduidelijk is hoe groot de doktersdelay is bij het stellen van de diagnose. Hoewel er aanwijzingen zijn dat een echocardiogram in

de eerste lijn een nuttige bijdrage kan leveren aan het stellen van de diagnose en het in- of bijstellen van de therapie, zijn de mate van de hiermee te behalen gezondheidswinst en de kosten nog niet duidelijk. Ook ontbreekt het aan inzicht bij wie wel of niet een echocardiogram gemaakt moet worden, hoewel echocardiografie altijd verricht moet worden als anamnese of lichamelijk onderzoek een achterliggende oorzaak doet vermoeden die aantoonbaar is met een echocardiogram. Uit buitenlands onderzoek blijkt dat bij een deel van de naar de cardioloog verwezen patiënten geen echocardiogram wordt gemaakt, terwijl dit wel zou moeten.

7.2.3 Interventies

De interventies bij hartfalen betreffen leefregels en dieet, medicatie, mechanische ingrepen en verpleegkundige interventies. De werkzaamheid en voor zover mogelijk doeltreffendheid van deze maatregelen zal hieronder besproken worden.

Werkzaamheid

Leefregels en dieet

Deze staan goed beschreven in de Consensus Hartfalen van 1994 (De Graeff et al., 1994). Onderzoek naar de werkzaamheid is alleen bij kleine groepen patiënten verricht. Bij symptomatisch hartfalen wordt een matige zoutbeperking geadviseerd. Een strengere zoutbeperking blijkt in de praktijk vaak niet haalbaar, is met de modernere medicatie minder noodzakelijk en vermindert bij ernstige-hartfalenpatiënten de toch al matige eetlust nog verder. Indien patiënten ernstig symptomatisch worden wordt een vochtbeperking gegeven, die strenger wordt als hyponatriaemie (te laag natrium in het bloed) ontstaat. Overgewicht en het roken dienen aangepakt te worden. Voor inzicht in de werkzaamheid van interventies om overgewicht of het roken te verminderen wordt verwezen naar de literatuur hierover. Bij patiënten in NYHA klasse IV is lichamelijke en emotionele rust belangrijk. Daarentegen lijkt submaximale inspanning bij patiënten in NYHA klasse II en III de cardiale en algehele conditie te verbeteren (Costis et al., 1994; Dracup et al., 1994; Coats, 1993).

Medicamenten

Het nut van *diuretica* bij hartfalen met vochtretentie blijkt uit de dagelijkse praktijk. Onderzoek naar de werkzaamheid van diuretica bij hartfalen is echter nauwelijks verricht. Over eventuele negatieve invloeden van diuretica door activatie van de neurohumorale compensatie mechanismen wordt gespeculeerd (Cody, 1993). Bij symptomatisch hartfalen bij patiënten die behandeld worden met ACE-remmers blijkt toevoegen van diuretica vaak wel noodzakelijk om de benodigde diurese te bewerkstelligen (Dzau & Hollenberg, 1984). Een andere aanwijzing voor de werkzaamheid van diuretica bij hartfalen komt uit een recent placebo-gecontroleerd onderzoek naar de effecten van het stoppen van diuretica bij ouderen in de huisartspraktijk (Walma et al., 1997). Bij ongeveer de helft van de patiënten met hartfalen moesten de diuretica binnen een maand na het stoppen weer hervat worden.

Voor de ACE-remmers is bij linker ventrikel dysfunctie aangetoond dat zij de kwaliteit van leven, morbiditeit en mortaliteit verbeteren. Belangrijke placebo gecontroleerde studies zijn de SOLVD, CONSENSUS I en VHEFT I+II onderzoeken (Carg & Yusuf, 1995; The SOLVD Investigators, 1991; Cohn et al., 1991; The Consensus Trial Study Group, 1987; Fletcher et al., 1993).

In de SOLVD studie werden de patiënten in twee groepen verdeeld, te weten een groep met een asymptomatische linker ventrikel dysfunctie (preventie groep, 4000 patiënten) en een groep met een symptomatische linker ventrikel dysfunctie (behandelgroep, 2100 patiënten). In de CONSENSUS I werden 253 patiënten met NYHA klasse IV geïncludeerd. De behandelgroep van de SOLVD studie en de CONSENSUS I studie laten een statistisch significante vermindering van de mortaliteit en het aantal ziekenhuisopnamen zien van respectievelijk 39,7% naar 35,2% en van 44% naar 26%.

In de preventiegroep van de SOLVD studie wordt wel een vermindering van het aantal ziekenhuisopnamen ten gevolge van progressie van het hartfalen gezien, doch de mortaliteit wordt niet significant verminderd. Ruim de helft van de patiënten in de preventiegroep kreeg echter gedurende de follow up alsnog een ACE-remmer wegens symptomatisch worden van het hartfalen. Daarmee kwamen deze patiënten in de symptomatische groep terecht, welke zoals de behandelgroep aantoonde, op ACE-remming een significante daling van de mortaliteit liet zien.

Carg en Yusuf hebben alle gerandomiseerde klinische studies met een follow up van meer dan 8 weken geëvalueerd (Carg & Yusuf, 1995). De totale mortaliteit voor de onderzochte ACE-remmers was 21,9 % in de placebo groep en 15,8 % in de behandelde groep. De follow-up bedroeg in de meeste studies 3-6 maanden; de langste gemiddelde follow-up was 42 maanden bij de SOLVD studie. In de kleinere onderzoeken is een trend in de daling van de mortaliteit te zien, die overeenkomt met de bovenbeschreven significante daling in de totale groep. Dit laat zien dat de effecten van ACE-remming onafhankelijk zijn van de gekozen ACE-remmer.

In vrijwel alle onderzoeken komt een vermindering van de symptomen met een verbetering van de kwaliteit van leven naar voren van gemiddeld 1 functionele klasse volgens de NYHA.

Tenslotte is bij diastolische dysfunctie ACE-remming zinvol als linker ventrikel hypertrofie bij hypertensie in het spel is. ACE-remming gaat namelijk het proces van linker ventrikel hypertrofie tegen (Greenberg et al., 1995).

De resultaten betreffende de werkzaamheid van *digoxine* bij de behandeling van hartfalenpatiënten zonder ritmestoornis zoals atriumfibrilleren, zijn tegenstrijdig. Voorlopige resultaten van een grote Amerikaanse studie bij patiënten met hartfalen laten een vermindering van het aantal ziekenhuisopnamen in de met digoxine behandelde groep zien (The Digitalis Investigation Group, 1997), doch de mortaliteit verandert niet. Digoxine lijkt naast ACE-remmers, diuretica en nitraten een plaats te hebben bij de behandeling van patiënten met ernstig hartfalen (Guidelines ESC, 1997).

Over β -adrenoceptor antagonist (β-blokkers) bestaat al sinds de jaren zeventig discussie over de werkzaamheid bij hartfalen. Aanvankelijk werden ze beschouwd als gecontraïndiceerd bij hartfalen. Aangetoond is echter dat β-adrenoceptor antagonist een geringe verbetering geven van de overleving bij symptomatische hartfalen, onder meer door een vermindering van het optreden van 'sudden death' (Hampton, 1996; Pac-

ker, 1996). Recent verrichte, gerandomiseerde studies met carvedilol laten een verbetering van de overleving zien (Packer, 1996; Pfeffer & Stevenson, 1996; Van Veldhuizen, 1996). Er bestaat echter de nodige kritiek op de methodologie, met name op de inclusiecriteria.

Cohn et al. (1991) toonden aan dat langwerkende *nitraten* in combinatie met hydralazine de mortaliteit bij hartfalen verminderen. De toevoeging van nitraten aan therapie met ACE-remmers vergroot het positieve effect op het gecombineerde eindpunt mortaliteit en ziekenhuisopnamen wegens verergering van het hartfalen (The SOLVD investigators, 1991).

Verlaging van de afterload met *calcium antagonisten* bij patiënten met systolisch hartfalen blijkt niet effectief en heeft zelfs negatieve effecten (negatieve inotropie). Alleen de calciumantagonist amlodopine verslechterde bij symptomatische hartfalenpatiënten het beloop niet (Richtlijnen ESC, 1997). Calciumantagonisten zouden volgens deze richtlijnen wel een plaats hebben bij behandeling van de oorzaken van diastolisch hartfalen, zoals linker ventrikel hypertrofie bij arteriële hypertensie en coronairinsufficiëntie.

Bij een deel van deze patiënten zullen intraveneuze *inotropica* nodig zijn om het verstoorde evenwicht te herstellen. Ook worden bij terminale hartfalenpatiënten, intramuraal dan wel in de thuissituatie, intermitterend, dobutamine gegeven (De Graeff et al., 1995; Erlemeier et al., 1992). Goede gecontroleerde studies naar de effecten van deze behandeling ontbreken echter. De tot op heden onderzochte orale inotropica bleken allen de mortaliteit te verhogen (De Graeff et al., 1995; Task force of The Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology, 1997; Packer et al., 1991).

Mechanische interventies

Met ultrafiltratie, beademing en *mechanische ondersteuning* van het hart (IABP, ventricular assist device) is men terughoudend. Deze technieken worden voornamelijk gebruikt om een afzienbare kritische periode te overbruggen (Richtlijnen ACA/AHA, 1995; Guidelines ESC, 1997).

Een klein deel van de terminale hartfalen patiënten kan in aanmerking komen voor *harttransplantatie*. De 5- en 10 jaars overlevingscijfers zijn respectievelijk 80 en 50-60 % (Balk, 1993). In Nederland worden per jaar 50-60 harttransplantaties verricht.

Verpleegkundige interventie

Verpleegkundige zorg is gericht op het ondersteunen van de patiënt als er tekorten in de (zelf)zorg zijn ontstaan als gevolg van de ziekte en behandeling. Daartoe behoren de specifieke verpleegkundige interventies, uitgewerkt in de standaardverpleegplannen (Jaarsma et al., 1994).

Een groot probleem in de zorg bij hartfalen is het hoge percentage (her)opnames in het ziekenhuis (Jaarsma et al., 1996). Oorzaken hiervoor zijn inadequate ontslagplanning, ontbreken van follow-up en te laat inroepen van medische hulp (Jaarsma et al., 1994). Therapie-ontrouw ten aanzien van leefregels, dieet en medicatie, wordt verantwoordelijk geacht wordt voor 20% tot 58% van de heropnames (Sherman, 1995; Dracup et al., 1994; Rich et al., 1995). Oorzaken die therapietrouw in de weg staan zijn de bijwerkingen van de medicijnen, de complexiteit van de inname voorschriften en inadequate informatieverstrekking over belang en methode van medicatie-inname (Sherman, 1995).

Vanuit verpleegkundige invalshoek worden deze problemen, evenals de tekorten in de zelfzorg, onderzocht en worden hiervoor interventies ontwikkeld. Uit een gerandomiseerd onderzoek blijkt dat het percentage heropname verlaagd kan worden middels een verpleegkundig georiënteerde interventie na ontslag uit een ziekenhuis (Rich et al., 1995). Deze interventie bleek ook de 'quality of life' te verhogen en de totale kosten te verlagen. Een andere gerandomiseerde trial bij ernstig zieken (NYHA klasse III en IV) kon deze resultaten echter niet bevestigen (Weinberger et al., 1996).

De indicatie voor deze zorgvormen in de thuissituatie zijn met name aangewezen bij zorgbehoevende patiënten met ernstige ADL-beperkingen bij afwezigheid van adequate mantelzorg en bij patiënten in een terminaal stadium waarbij van verdere klinische behandeling geen positief effect kan worden verwacht (Jaarsma et al., 1994).

Verpleegkundigen kunnen overigens ook een rol spelen bij de thuisbehandeling met intraveneus dobutamine.

Conclusie

Met name voor ACE-remmers is onweersprekbaar de werkzaamheid aangetoond. Ook de diuretica hebben, zo blijkt uit ervaringen in de praktijk, een plaats binnen de behandeling van hartfalen. Daarnaast, maar in mindere mate, lijkt de werkzaamheid voor de hydralazine in combinatie met langwerkende nitraten aangetoond.

Sommige mechanische interventies kunnen werkzaam zijn bij selecte groep patiënten.

Verpleegkundige interventies lijken van belang maar de resultaten uit trials bij ernstig zieken zijn tegenstrijdig.

Doeltreffendheid

Er zijn in MEDLINE geen bruikbare studies gevonden waarin de uitkomsten van de bestudeerde zorginterventies in de praktijksituatie zijn bestudeerd. De beoordeling van de mate waarin de doeltreffendheid achterblijft bij de resultaten in experimentele studies (trials) is dus niet mogelijk. Op deze wijze is nog extra te behalen gezondheidswinst dus niet vast te stellen.

Proces van zorg voor indicatiestelling, uitvoering en therapietrouw

Indicatiestelling

In het algemeen zal de behandeling van hartfalen worden gestart op basis van de ernst van het hartfalen, de aard van de klachten en verschijnselen, de te verwachte prognose, contra-indicaties en de wensen van de patiënt. Advies over leefregels, diuretica en ACE-remmers zijn dan de belangrijkste interventies.

Uit meerdere buitenlandse onderzoeken komt naar voren dat daadwerkelijk maar 30-65 % van de patiënten behandeld wordt met ACE-remming, terwijl hiervoor wel een indicatie lijkt te bestaan (McDermot et al., 1995; Clarke et al., 1994; Hillis et al., 1996; Young et al., 1995; Morgan et al., 1995; Philbin et al., 1996). Nederlandse gegevens zijn voor zover bekend, niet voor handen. Ook over de mate waarin advies over leefregels of

diuretica passend worden toegepast ontbreken, voor zover ons bekend, voor de Nederlandse situatie.

Aan transplantatie wordt niet altijd of te laat gedacht. Dit is in het licht van het donor tekort echter louter een theoretisch probleem.

Uitvoering

Buitenlandse studies laten zien dat de dosering van ACE-remmer vaak lager is dan die in trials gebruikt werden (Hillis et al., 1996). Over de kwaliteit van de uitvoering van interventies door de huisarts bijvoorbeeld leefstijladvizering of voorschrijven van diuretica gebruik is voor Nederland waarschijnlijk niets bekend.

Therapietrouw

Therapie-ontrouw ten aanzien van leefregels, dieet en medicatie, wordt verantwoordelijk geacht voor 20% tot 58% van de heropnames in het ziekenhuis (Sherman, 1995; Dracup et al., 1994; Rich et al., 1995). Oorzaken die therapietrouw in de weg staan zijn de bijwerkingen van de medicijnen, de complexiteit van de inname voorschriften en inadequate informatieverstrekking over belang en methode van medicatie-inname (Sherman, 1995).

Conclusie

De doeltreffendheid van boven besproken zorginterventies zijn niet bekend uit ‘outcome’-studies. Knelpunten in het proces zijn voornamelijk bestudeerd in buitenlandse studies. Hierin komt naar voren dat de indicatie voor ACE-remmers te weinig wordt gesteld en dat de dosering te laag is. De therapietrouw is een groot knelpunt en leidt tot onnodige (her)opnames.

7.3 Toekomstige ontwikkelingen

- De *diagnostische mogelijkheden* voor hartfalen kunnen groter worden als de waarde van bepaling van de neurohormonen, met name BNP en ANP, bij systolische en diastolische functiestoornissen onderzocht is (Vasan et al., 1996; Struthers, 1996).
- In Zwolle wordt geëxperimenteerd met een samenwerkingssysteem tussen huisarts en cardioloog, waarbij de patiënt niet primair wordt verwezen, maar aangemeld wordt voor niet-invasief cardiologisch functieonderzoek. Dit lijkt perspectieven te bieden voor huisartsen om tot betere diagnostiek van hartfalen te komen (Remkes et al., 1994, 1995; Kluiver et al., 1994). De kwaliteit van deze vorm van samenwerking tussen eerste en tweede lijn en de kosten-effectiviteit zal nog onderzocht worden middels een prospectief opgezette studie.
- *Nieuwe geneesmiddelen*, die aangrijpen op de neurohumorale en immunologische cascades, die de progressie van het syndroom hartfalen in het hart en andere orgaan-systemen mediëren, zijn in ontwikkeling.
- Met de komst van nieuwere stollingsremmende farmaca lijkt de praktische toepassing van het kunsthart als “bridge to transplantation” dan wel permanente voorziening, binnen handbereik te komen.

- De rol van de verpleegkundige lijkt belangrijker te worden bij de begeleiding van de hartfalenpatiënt (Rich et al, 1995; Weinberger et al., 1996; Jaarsma et al., 1996).

7.4 Beschouwing

Hartfalen is een dysfunctie van het hart met talrijke, meer of minder gecompenseerde, systemische (onder andere neurohumorale) gevolgen die vaak het functioneren van de patiënt ernstig belemmeren. De prevalentie van hartfalen zal in de toekomst sterk stijgen. Hierdoor wordt het optimaliseren van de te behalen gezondheidswinst voor een steeds grotere groep belangrijk.

Anamnese en lichamelijk onderzoek worden, hoewel niet perfect voorspellend, wel als voldoende betrouwbaar gezien om op huisartsniveau met de behandeling te starten. Echocardiografie kan gebruikt worden om de diagnose te bevestigen.

Er zijn een aantal interventies op het gebied van leefstijl, medicamenten (met name diuretica en ACE-remmers) en chirurgische interventies waarvan de werkzaamheid op klachten, verschijnselen, kwaliteit van leven en sterfte bekend is.

De effecten van screening in de algemene bevolking zijn op dit moment onbekend. Screening is dan ook niet opportuun. Omdat de vroegtijdige behandeling van hartfalen de prognose gunstig beïnvloedt lijkt vroege opsporing aangewezen. Preventie en vroege behandeling van hartfalen door vroege opsporing in risicogroepen door de huisarts is hiervoor een mogelijkheid. Er ontbreken echter nog voldoende onderbouwende gegevens over de te gebruiken opsporingsmethode, de validiteit hiervan evenals over de omvang van de te verwachten gezondheidswinst.

Voor vroegtijdige diagnostiek lijkt het bepalen van atriale natriuretische eiwitten (ANP, BNP) veelbelovend (Struthers, 1996; 1993). Goed opgezette prospectieve studies in de eerste lijn zijn nodig om het nut van vroege herkenning en behandeling van asymptomatisch hartfalen aan te kunnen tonen (De Graeff, 1994; Cohn, 1992; Ho et al., 1993).

Verbetering van vroegtijdige diagnostiek bij patiënten die de huisarts met klachten consulteren die duiden op hartfalen zou moeten worden bevorderd. Een echocardiogram op verzoek van de huisarts zou de diagnostiek kunnen verbeteren gezien het grote aantal waarbij bij het maken van een echocardiogram uiteindelijk geen hartfalen kon worden aangetoond en de wenselijkheid om een onderscheid te maken tussen systolisch en diastolisch hartfalen. Het gebrek aan een gerandomiseerde opzet van de bestaande studies maakt concrete uitspraken over kosten-effectiviteit en gezondheidswinst van vrij toegankelijke echocardiografie en extrapoleren van de onderzoeksresultaten naar de algemene (huisarts) praktijk niet mogelijk (Hampton et al., 1995; Kirby & Strang, 1995). Nader onderzoek naar verbetering van de diagnostiek door de huisarts, zoals de waarde van vrije toegankelijkheid tot non-invasief cardiologisch onderzoek is aangewezen.

Uit buitenlands onderzoek blijkt dat er onvoldoende echo's worden gemaakt bij patiënten met hartfalen in de klinische situatie. Of dit ook voor Nederland geldt, is onduidelijk. Gezien de adviezen die hierover bestaan moet iedere patiënt met hartfalen in deze setting een echocardiogram ondergaan. De invloed van het vaker maken van een echocardiogram op de te behalen gezondheidswinst is echter onduidelijk, zeker bij patiënten met het duidelijke klinisch beeld van hartfalen.

Uit buitenlands onderzoek blijkt dat ACE-remmers niet vaak genoeg en in een te lage dosering worden voorgeschreven. Hoewel de Nederlandse cijfers ontbreken kan niet uitgesloten worden dat hier gezondheidswinst is te behalen. Er bestaat de indruk dat in de dagelijkse praktijk mogelijk te weinig gedacht wordt aan cardiochirurgische interventie (Balk, 1993).

Een belangrijk probleem is de gebrekkige therapietrouw van patiënten. Hieraan dient veel aandacht geschonken te worden. Het ziekte-inzicht bij de patiënt dient ontwikkeld te worden. Goede nazorg bij ontslag en een lage drempel voor consultatie dienen aandachtspunten te zijn. Voorts kunnen huisartsen en specialisten de therapie-ontrouw, die als de grootste oorzaak van het hoge percentage heropnames geldt, verminderen door betere informatieverstrekking aan de patiënt en diens omgeving over het ziektebeeld, het belang van een juiste medicatie inname en het tijdig aangeven van veranderingen van zijn/haar toestand (Sherman, 1995; Goodyer et al., 1995; DiMatteo et al., 1993). De tegenstrijdige resultaten van twee prospectief, gerandomiseerde trials naar het effect van grotendeels verpleegkundig georiënteerde interventies geven overigens aan dat oplossingen nog niet direct voorhanden zijn (Rich et al., 1995; Weinberger et al., 1996).

Literatuur

- Alpert MA, Curtiss JJ, Sanfelippo JF, et al. Comparative survival after permanent ventricular and dual-chamber pacing for patient with and without chronic high degree atrioventricular block with and without pre-existing congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 925-932.
- Aronow WS. Echocardiography should be performed in all elderly patients with congestive heart failure. *JAGS* 1994; 42: 1300-1302.
- Baker DW, Konstam MA, Bottorff M, Pitt B. Management of heart failure. I. Pharmacologic treatment. *JAMA* 1994; 272: 1361-1366.
- Balk AHMM. Clinical Aspects of Heart Transplantation (Proefschrift). Rotterdam: Erasmus University Rotterdam, 1993.
- Bonneux L, Barendregt JJ, Meeter K, Bonsel GJ, Maas PJ van der. Estimating Clinical Morbidity due to Ischemic Heart Disease and congestive heart failure. The future rise of heart failure. *Am J Public Health* 1994; 82: 20-28.
- Braunwald. Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine. (5th Edition). Sanders Company, 1997.
- Brogan WC, Hillis LD, Flores ED, Lange RA. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med* 1992; 92: 627-630.
- Calvo-Corbella E, Rodriguez-Alonso JJ, Quintana-Luzon C, Gonzalez M. Open access echocardiography. *BMJ* 1995; 311: 453.
- Carlson KJ, Lee DC, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA. Analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *J Chronic Dis* 1985; 38: 733-739.
- Carg R, Yusuf S. Overview of Randomized Trials of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Mortality and Morbidity in Patients With Heart Failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-1456.
- Clarke KW, Gray D, Hampton JR. Evidence of inadequate investigation and treatment of patients with heart failure. *Br Heart J* 1994; 71: 584-587.
- Coats AJ. Exercise rehabilitation in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl. A): 172-177.
- Cody RJ. Clinical trials of diuretic therapy in heart failure: research directions and clinical considerations. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 165A-171A.
- Cohn JN. The prevention of heart failure - A new agenda. *N Engl J Med* 1992; 327: 725-727.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
- Colquhoun MC, Waine C, Monaghan MJ, Struthers AD, Mills PG. Investigation in general practice of patients with suspected heart failure: how should the essential echocardiographic service be delivered? *Br J Gen Pract* 1995; 45: 517-519.
- Costis JB, Rosen RC, Cosgrove NM, et al. Non-pharmacological Therapy Improves Functional and Emotional Status in Congestive Heart Failure. *Chest* 1994; 106: 996-1001.

- Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
- Dargie HJ, McMurray JJV. Diagnosis and management of heart failure. *BMJ* 1994; 308: 321-328.
- Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
- DiMatteo MR, Sherbourne CD, Hays RD, Orday L, et al. Physicians' characteristics influence patients' adherence to medical treatment: results from the Medical Outcomes Study. *Health Psychol* 1993; 12: 93-102.
- Dracup K, Baker DW, Dunbar SB, et al. Management of heart failure: II. Counseling, education, and lifestyle modifications. *JAMA* 1994; 272: 1442-1446.
- Dracup K, Walden JA, Stevenson LW, Brecht M. Quality of life in patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 273-279.
- Dzau VJ, Hollenberg NK. Renal response to captopril in severe heart failure; role of furosemide in natriuresis in reversal of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 777-782.
- Eriksson H, Svärdsudd K, Larsson B, et al. Quality of life in early heart failure. *Scand J Prim Health Care* 1988; 6: 161-167.
- Erlemeier HN, Kupper W, Bleifeld W. Intermittent infusion of dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 391-398.
- Fletcher RD, Cintron CB, Johnson G, et al. For the V-HeFT II VA Cooperative Group. Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 49-55.
- Francis CM, Caruana L, Kearney P, Love M, Sutherland GR, Starkey IR. Open access echocardiography of heart failure in the community. *BMJ* 1995a; 310: 634-636.
- Francis GS, Mc Donald K, Chu C, Cohn JN. Pathophysiologic aspects of end-stage heart failure. *Am J Cardiol* 1995b; 75: 11A-16A.
- Goodyer LI, Miskelly F, Milligan P. Does encouraging good compliance improve patients' clinical condition in heart failure? *Br J Clin Pract* 1995; 49: 173-176.
- Graeff PA de, Balk AHMM, Remme WJ. Consensus hartfalen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139: 627-631.
- Grundmeyer HGLM, Meeter KA, Hoes AW, Mossterd A. De diagnostiek van chronisch hartfalen in de huisartspraktijk. *Huisarts en Wetenschap* 1996; 39: 3-11.
- Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, et al. Effects of longterm enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD Echocardiographic substudy. *Circulation* 1995; 91: 2573-2581.
- Hadorn D, Baker D, Dracup K, Pitt B. Making judgements about treatment effectiveness based on health outcomes: theoretical and practical issues. *JT. Comm J Qual Improv* 1994; 20: 547-554.
- Hampton JR, Barlow AR. Open access [Editorial]. *BMJ* 1995; 310: 611-612.
- Hampton JR. Beta-blockers in heart failure - the evidence from clinical trials. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl. B): 17-20.
- Harlan WR, Oberman, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med* 1977; 86: 133-138.
- Hillis GS, Trent RJ, Winton P, MacLeod AM, Jennings K. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the management of cardiac failure: are we ignoring the evidence. *Q J Med* 1996; 89: 145-150.
- Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115.
- Jaarsma T, Halfens RJG, Huijter-Abu Saad H. Readmissions of older heart failure patients. *Progress in Cardiovascular Nursing* 1996; 11:15-20.
- Jaarsma T, Huijter-Abu Saad H. Verpleegkundige zorg aan patiënten met hartfalen. Maastricht: Universiteit van Maastricht, Vakgroep Verpleegwetenschap, 1994.
- Kirby PJ, Strang JR. Open access echocardiography. Single assessment may be dangerous. *BMJ* 1995; 311: 327.
- Kluiser de EP, Remkes PAJ, Visser GR, Breed ASPM. Samenwerkingsproject huisarts-cardioloog. *Medisch Contact* 1994; 49: 873-876.
- Lamberts H. In het huis van de huisarts. Verslag van het transitieproject. Lelystad: Meditekst, 1991.
- Lisdonk van de EH, Bosch van den WJHM, Huygen FJA, Lagro-Jansen ALM (red.). *Ziekten in de huisartspraktijk*. Utrecht: Wetenschappelijke uitgeverij Bung, 1994.
- Mair FS, Crowley TS, Brundred PE. Prevalence, aetiology and management of heart failure in general practice. *Br J Gen Pract* 1996; 46: 77-79.
- Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S. The relationship between left ventricular dysfunction and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988; 77: 607-612.

- McDermott MM, Feinglass J, Sy J, Gheorghiade M. Hospitalized congestive heart failure patients with preserved versus abnormal left ventricular systolic function: clinical characteristics and drug therapy. *Am J Med* 1995; 99: 629-635.
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-1446.
- Morgan R, King D. An audit of echocardiograms in acute left ventricular failure. *Postgrad Med* 1995; 71: 738-740.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.
- Mosterd A. Epidemiology of heart failure (Thesis). Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1997.
- Murphy JJ, Bossingham CM. Open access echocardiography. General practitioners use echocardiography approximately. *BMJ* 1995; 311: 325.
- Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. For the PROMISE-study Research Group. Effect of oral milrenone on mortality in severe heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475.
- Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet* 1992; 340: 88-95.
- Packer M. Beta-blockade in the management of chronic heart failure. Another step in the conceptual evolution of a neurohumoral model of the disease. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl. B): 21-23
- Pfeffer MA, Stevenson LW. β -Adrenergic blockers and survival in heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1396-1397.
- Philbin EF, Andreaou C, Rocco TA, Lynch LJ, Baker SL. Patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure in two community hospitals. *Am J Cardiol* 1996; 77: 832-838.
- Reitsma H, Mosterd A, Capelle van FJL et al. Stijging van het aantal opnamen wegens hartfalen in Nederlandse ziekenhuizen in de periode 1980-1992. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 866-871.
- Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991; 12: 315-321.
- Remkes PAJ, Nijs HGT, Kluiver de EP, Casparie AF, Bongers FJM. Samenwerkingsproject huisarts-cardioloog. *Medisch Contact* 1995; 44: 1409-1410.
- Remkes PAJ, Thomas K, Bongers FJM, Kluiver de EP. Cardiale diagnostiek door de huisarts in samenwerking met de cardioloog. *Medisch Contact* 1994; 49: 574-576.
- Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 1190-1195.
- Richtlijnen ACA/AHA. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure), by the subsequent members of the committees. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1376-13
- Sherman A. Critical care management of the heart failure patient in the home. *Crit Care Nurs Q* 1995; 18: 77-87.
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
- Struthers AD. Diastolic dysfunction and AND/BND levels. *Eur Heart J* 1996; 17: 1617-1618.
- Struthers AD. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide: Will this new test reduce the need for cardiac investigations? *Br Heart J* 1993; 70:397-398.
- Task force of The Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology. Guidelines. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 736-753.
- Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565-1574.
- Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive Heart Failure with normal ventricular systolic function. *Intern Med* 1996; 156: 146-157.
- Veldhuizen DJ van. Add-on drug therapy for patients with heart failure in the ACE-inhibitor era: value of carvedilol. *Cardiol* 1996; 3: 181-183.
- Walma EP, Hoes AW, Prins A, Boukes FS, Does E van der. Withdrawing long term diuretic therapy in the elderly: A study in general practice in the Netherlands. *Fam Med* 1993; 25: 661-664.
- Walma EP, Bakx HCA, Besselink RAM, et al. NHG-Standaard Hartfalen. Huisarts en Wetenschap 1995; 38: 471-487.
- Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG. Does increased access to primary care reduce hospital readmissions? *N Engl J Med* 1996; 334: 1441-1447.

- Westerhof PW, Graeff PA de. Consensus Hartfalen 1994. Algemene aspecten. *Hart Bull* 1994; 25: 265-267.
- Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Quarterly Journal of Medicine* 1993; 86: 17-23.
- Wong PS, Doshi S. Open access echocardiography. Service is valuable for evaluating murmurs too. *BMJ* 1995; 311: 326.
- Young JB, Weiner DH, Yusuf S, et al. Patterns of medication use in patients with heart failure: a report from the registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *South Med J* 1995; 88: 514-523.
- Yu CM, Sanderson JE, Shum IOL, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1694-1702.

8 CHRONISCHE ASPECIFIEKE RESPIRATOIRE AANDOENINGEN (CARA)

T. Schermer, G. v.d. Boom, P. Dekhuijzen, C. v. Schayck, C. v. Herwaarden, C. v. Weel

8.1 Inleiding

Dit hoofdstuk is de samenvatting van een omvangrijke literatuurstudie naar de werkzaamheid en doeltreffendheid van zorginterventies voor COPD en astma en de knelpunten in het hierbij behorende primaire proces van zorg bestaande uit: contact met de gezondheidszorg, diagnostiek van de ziekte, indicatiestelling voor de zorginterventie, de uitvoering van de zorginterventie en therapietrouw (Schermer et al., 1997). Voor de verantwoording van de inhoud en het merendeel van de literatuurverwijzingen wordt verwezen naar dit rapport.

In tegenstelling tot wat gebruikelijk is in de VTV-1997 worden Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen (CARA) in deze studie onderscheiden in COPD (chronische bronchitis en emfyseem) en astma. Chronische bronchitis kenmerkt zich door overmatige slijmsecretie in de bronchiaalboom, zich manifesterend door chronische of regelmatig terugkerende productieve hoest. Per definitie moeten deze klachten aanwezig zijn op de 'meeste' dagen, met een minimum van drie maanden per jaar, en tenminste gedurende twee opeenvolgende jaren. Emfyseem wordt gedefinieerd als een anatomische verandering van de longen, gekenmerkt door een abnormale vergroting van de luchtbevattende ruimten distaal van de terminale, niet-respiratoire bronchioli, zonder dat er sprake is van evidente fibrose. Astma tenslotte wordt omschreven als een ontsteking van de luchtwegen, die gepaard gaat met een reversibele vernauwing van de luchtwegen en een verhoogde luchtwegreactiviteit voor verschillende prikkels.

COPD en astma verschillen in pathogenese en pathofysiologie en in dit hoofdstuk is het onderscheid met name van belang omdat dit diagnostische en therapeutische consequenties heeft, met gevolgen voor de uitkomsten van het ziekteproces. In *paragraaf 8.1.2* zal op dit onderscheid nader worden ingegaan.

8.1.1 Methode

De methode van onderzoek is een literatuurstudie waarbij voor de beoordeling van de werkzaamheid gebruik is gemaakt van systematische overzichtartikelen, meta-analyses en oorspronkelijk onderzoek zoals 'randomized clinical trials' (RCT's). Deze informatie is verkregen via de Cochrane Collaboration, MEDLINE (periode 1981-1996), referenties in relevante literatuur, het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, Huisarts en Wetenschap, het Tijdschrift voor Sociale Gezondheidszorg, Gezondheid en Samenleving en Nederlandse proefschriften. De beoordeling van de kwaliteit van de oorspronkelijke onderzoeken werd gedaan aan de hand van de criteria van Guyatt et al. (Guyatt et al., 1993). Bij voorkeur is gebruik gemaakt van gerandomiseerd onderzoek. Als dit ontbrak werd niet-

gerandomiseerd effectonderzoek gebruikt. Dezelfde bronnen, behoudens de Cochrane Collaboration, werden ook benut voor het onderzoek naar de doeltreffendheid en het primaire proces van zorg. Zo nodig werd aanvullende informatie ingewonnen bij deskundigen.

Voor de literatuurstudie naar economische evaluaties voor COPD/astma is uitgebreid gezocht in MEDLINE (1968-1996), diverse bibliografieën, edities van economische tijdschriften en kruisreferenties.

8.1.2 Epidemiologie, pathogenese, beloop en prognostische factoren

Op basis van huisartsenregistraties is geschat dat in 1994 172.500 personen astma hadden en 290.100 personen COPD (*zie thema-rapport I, deel B2, paragraaf 8.4*). In dat jaar kregen naar schatting 60.500 personen astma en 34.600 kregen er COPD. Er stierven 54 patiënten aan astma en 5643 aan COPD in 1994. Dit leidde tot circa 50.100 verloren levensjaren (*zie thema-rapport I, deel B1, paragraaf 3.1*).

COPD kenmerkt zich door pathofysiologische veranderingen in de gaswisseling, ventilatie en longcirculatie. Bij chronische bronchitis wordt een toename van slijmproducerende klieren in het bronchiale slijmvlies gevonden, terwijl deze klieren - in afwijking van de normale situatie - ook in de verderop gelegen luchtwegen aanwezig zijn. Cellulaire ontstekingsinfiltraten worden zowel in het slijmvlies als rondom de slijmklieren aangetroffen. Als gevolg van geïnhaleerde sigarettenrook en virale of bacteriële luchtweginfecties ontstaat een toename van de slijmproductie en een verminderde afvoer van het geproduceerde slijm.

Virusinfecties en inademing van tabaksrook, ozon, stikstofdioxide en dergelijke zijn ook grotendeels verantwoordelijk voor een toename van de concentratie oxidatieve zuurstofradicalen en schadelijke enzymen in het longweefsel. Aangenomen wordt dat bij COPD de natuurlijke, anti-oxidatieve bescherming van het lichaam tegen deze zuurstofradicalen tekort schiet. In combinatie met een relatief overschot aan schadelijke enzymen ontstaat door aantasting van het steunskelet van de long en de wanden van de longblaasjes uiteindelijk emfyseem. Interactie tussen zuurstofradicalen en afweercellen verhoogt mogelijk het risico op recidiverende luchtweginfecties bij COPD.

Bij astma is er sprake van infiltratie van verschillende typen ontstekingscellen in de wanden van de luchtwegen, hetgeen leidt tot beschadiging van en oedeemvorming in het bronchiale slijmvlies en verdikking van de basaalmembraan. Samen met de verhoogde slijmproductie en de contractie van het gladde-spierweefsel in de wanden van de luchtwegen leidt dit tot luchtwegvernauwing. Een belangrijk verschil ten opzichte van COPD is de reversibiliteit van deze vernauwing, hetzij spontaan, hetzij door behandeling. De voor astma kenmerkende bronchiale hyperreactiviteit (BHR) wordt zowel bepaald door genetische factoren als door omgevingsinvloeden (zoals blootstelling aan allergenen). De BHR is sterk bepalend voor de ernst en de mate van de luchtwegvernauwing.

Hoewel het natuurlijke beloop bij COPD niet in zuivere vorm is te bestuderen omdat diverse zorginterventies zijn toegepast, geeft sequentiële bepaling van het geforceerde expiratoire volume in 1 seconde (FEV_1) een benadering van de longfunctievermindering in de tijd. De resultaten van diverse epidemiologische studies, die in dit kader zijn

uitgevoerd bij COPD-patiënten, wijzen op een (irreversibele) achteruitgang van de FEV_1 met 48-91 ml per jaar (Burrows, 1991). Deze daling is ongeveer twee tot drie maal sterker dan bij gezonde personen van gelijke leeftijd en geslacht. Vanwege de geleidelijke verslechtering van de longfunctie en de matige correlatie tussen FEV_1 en symptomen, presenteert de patiënt zich vaak pas in een gevorderd stadium van het ziektebeloop bij de huisarts (Van Weel, 1996).

Verscheidene prognostische factoren bepalen het (klinische) beloop bij individuele COPD- en astmapatiënten. Er zijn een aantal prognostische factoren die in principe aangrijpingspunt kunnen zijn voor zorginterventies. Dit zijn het blijven roken; continu gebruik van en slechte respons op bronchusverwijders (Van Schayck & Van Herwaarden, 1993); bronchopulmonale infecties en teveel secretie van slijm in de longen; hypoxemie en nachtelijke desaturatie (te weinig zuurstof in het bloed); ondervoeding; slechte functionele status, verminderd inspanningsvermogen, cardiale disfunctie en cor pulmonale (hartfalen); alpha-1-antitrypsine tekort; bronchiale hyperreactiviteit; beroepsblootstelling.

De uitkomsten die relevant zijn bij COPD en astma zijn sterfte, kwaliteit van leven, functionele status, ziekte- en schoolverzuim en arbeidsongeschiktheid. Deze zijn alle ongunstiger in vergelijking met de algemene populatie. Als intermediaire uitkomsten kan bij COPD en astma de FEV_1 (als voorspeller van sterfte en functionele toestand) gebruikt worden en bij astma eveneens de bronchiale hyperreactiviteit (als indicator voor de ernst van de ontsteking in de luchtwegen). Piekstroommetingen kunnen bij astma gebruikt worden om behandel-effecten te monitoren.

8.2 Beoordeling van uitkomsten en proces

8.2.1 Contact met de gezondheidszorg

Uit Nederlands screeningsonderzoek onder 25- tot 70-jarigen in de algemene bevolking blijkt, dat - na uitsluiting van onder andere patiënten met hartfalen of een andere longaandoening dan COPD of astma - bij 306 per 1000 personen sprake te zijn van de aanwezigheid van klachten of een verminderde longfunctie passend bij het beeld van COPD of astma (Tirimanna et al., 1996a). Hiervan is 65% niet als zodanig bekend bij de huisarts. Van de groep personen met ernstige klachten of een sterk verminderde longfunctie is 7% niet bekend bij de huisarts. Ook is bekend dat patiënten zich vaak pas in een gevorderd stadium van het ziektebeloop bij de huisarts presenteren. De geleidelijke verslechtering van de longfunctie, de matige correlatie tussen longfunctie (FEV_1) en symptomen alsmede de perceptie van kortademigheid zijn hier oorzaken van (Tirimanna et al., 1996b; Tirimanna, 1997; Van Weel, 1996).

8.2.2 Diagnostiek

Nadat voor het eerst de diagnose astma is gesteld door de huisarts, wordt deze diagnose na 1 jaar door de huisarts nog maar geregistreerd bij circa 60% van degenen waarbij aanvankelijk de diagnose werd gesteld; na circa 10 jaar is dit nog maar bij 20% het geval (Bottema, 1993). De verschijnselen zijn blijkbaar dermate gering geworden dat de diagnose niet meer te rechtvaardigen is. Waarschijnlijk is er in eerste instantie sprake van overdiagnostiek. Naast aanwijzingen voor overdiagnostiek zijn er ook aanwijzingen voor onderdiagnostiek (Bottema, 1993). Tevens zijn er suggesties dat de ineffectiviteit van zorginterventies bij een deel van de patiënten toegeschreven kan worden aan een onvoldoende onderscheid tussen astma en COPD. Met longfunctie-onderzoek kan dit verschil tot op zekere hoogte wel worden gemaakt. Door het vervolgen (monitoren) van de longfunctie in de tijd kan het (klinische) beloop van astma en COPD worden bewaakt.

8.2.3 Zorginterventies

In de *tabellen 8.1* en *8.2* wordt voor respectievelijk COPD en astma een overzicht gegeven van de werkzaamheid, doeltreffendheid en knelpunten in indicatiestelling, uitvoering van de zorginterventie en (indien van toepassing) de therapietrouw.

Uit de tabellen blijkt dat een groot aantal zorginterventies werkzaam zijn. Deze interventies hebben een effect op een groot aantal uitkomsten zoals klachten, functioneren, kwaliteit van leven, FEV₁ en sterfte. De grootte van het effect en de gebruikte uitkomstmaat verschillen hierbij per studie. De beoordeling over de werkzaamheid is meestal voornamelijk gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek. Voor een aantal toegepaste zorginterventies zijn echter geen gegevens uit dergelijk onderzoek voor handen. Zo is bijvoorbeeld voor de influenzavaccinatie geen experimenteel onderzoek uitgevoerd bij COPD-patiënten, maar wordt de werkzaamheid afgeleid uit onderzoek bij ouderen, en voor longtransplantatie is de beoordeling gebaseerd op de vergelijking van patiënten met een longtransplantatie met patiënten die hiervoor op de wachtlijst staan.

Veelal is er geen informatie over de doeltreffendheid of is de doeltreffendheid gebaseerd op buitenlands onderzoek. Het is derhalve niet mogelijk een oordeel te geven over de nog te behalen gezondheidswinst door een vergelijking te maken tussen studies naar de werkzaamheid onder ideale omstandigheden en studies naar de doeltreffendheid van zorginterventies in de praktijk.

Informatie over knelpunten in het proces van zorg is schaars en deels gebaseerd op buitenlands onderzoek. Toch bestaat de indruk dat een deel van de gesignaleerde knelpunten zich ook in Nederland voordoet (zie *tabel 8.1*). Het oplossen hiervan kan leiden tot meer gezondheidswinst.

Tabel 8.1: Werkzaamheid, doeltreffendheid en knelpunten in het proces van zorg voor zorginterventies bij COPD.

Zorginterventie ^a	Werkzaamheid ^b	Doeltreffendheid ^b	Indicatiestelling ^c	Uitvoering ^c	Therapietrouw patiënt ^c	Opmerking
Stoppen met roken	+	+	+	+	+	trials bij rokers
Influenzavaccinatie	? tot +	?	+	?	n.v.t.	geen trials bij COPD, wel gezonden/ouderen
Preventieve maatregelen bij chirurgische ingrepen	?	?	?	?	?	geen trials bij COPD, wel bij ingrijpende (buik)chirurgie, aanbeveling volgens richtlijn
Anticholinergica	+	?	+	+	+	voorkeur boven β_2 -agonisten
β_2 -agonisten	+	?	+	+	+	
Methylxantines	+	?	?	?	+	t.o.v. placebo
Inhalatiecorticosteroiden	?	?	?	?	+	in trials mogelijk bijmenging van astma
Orale corticosteroiden	+	?	+	+	+	t.o.v. placebo, niet t.o.v. inhalatiecorticosteroiden
N-acetylcysteïne	+	?	?	?	+	minder kans exacerbatie, anti-oxidanteffect wordt onderzocht
Expectorantia	? tot +	?	?	?	?	één trial voor één middel
Antibiotica	- tot +	?	+	?	+	geen effect t.o.v. stootkuur steroiden, wel t.o.v. placebo; in trials oorzaak exacerbatie vaak niet duidelijk
(Poli-)klinische longrevalidatie	+	+	+	+	+	
(Multidisciplinaire) thuiszorg, nazorg en transmurale zorg	+	?	+	?	?	in buitenland effect op sterfte door inzetten van CARA-verpleegkundigen
Fysiotherapie	- tot +	?	?	?	?	afhankelijk van aard therapie
Onderhoudsbehandeling met zuurstof thuis	+	+	+	+	+	
Chronische intermitterende ademondersteuning	- tot +	?	+	+	+	
Longtransplantatie en long-volume-reducerende chirurgie	? tot +	?	?	?	n.v.t.	voor-/nameting of vergelijkende wachtlijst, diverse longaandoeningen
Educatie en zelfmanagement	-	-	+	?	+	effect op ziekenhuisopname

a) van pneumococcenvaccinatie, staphylococcenvaccinatie, α_1 -antitrypsinesuppletie en voedingssuppletie is de werkzaamheid niet bekend.

b) + = aangetoond, - = niet werkzaam of niet doeltreffend, ? = onbekend of onduidelijk, ... tot ... = afhankelijk van subgroep of type interventie.

c) + = knelpunt aanwezig, ? = onbekend.

COPD

Door het oplossen van knelpunten in de *indicatiestelling* bij COPD kan meer gezondheidswinst behaald worden indien:

- de huisarts vaker het advies geeft te stoppen met roken;
- aan meer patiënten een influenzavaccinatie wordt gegeven;
- vaker als eerste keuze anticholinergica wordt overwogen in plaats van β_2 -agonisten;
- bij ernstige, stabiele, therapieresistente COPD vaker orale corticosteroïden als proefbehandeling geïndiceerd worden;
- antibiotica minder voorgeschreven worden en meer gebaseerd worden op nadere diagnostiek naar de oorzaak van de exacerbatie. Een stootkuur corticosteroïden kan hierbij een alternatief zijn;
- vaker (poli-)klinische longrevalidatie en thuiszorg geïndiceerd worden;
- onderhoudsbehandeling met zuurstof thuis eerder gestart wordt en vaker gebaseerd wordt op de bestaande indicatiecriteria;
- non-invasieve ademondersteuning (thuisbeademing) aangeboden wordt aan de kleine subgroep COPD-patiënten die hier baat bij kunnen hebben;
- meer aandacht besteed wordt aan (preventieve) maatregelen en adviezen die betrekking hebben op de werksituatie van patiënten die actief zijn in het arbeidsproces.

De *uitvoering* van zorginterventies bij COPD kan verbeterd worden door:

- meer begeleiding en nazorg na een stoppen-met-roken-advies;
- betere instructie over inhalatietechniek bij diverse medicijnen;
- het beter monitoren van de effecten en bijwerkingen van een proefbehandeling met orale corticosteroïden;
- te zorgen voor voldoende begeleiding en nazorg na (poli-) klinische longrevalidatie om terugval te voorkomen;
- bij gebruik van zuurstof thuis, deze behandeling voor een voldoende lange duur voor te schrijven, betere instructies over het gebruik te geven, te zorgen voor moderne apparatuur en het behandelingsresultaat beter te evalueren;
- het verbeteren van het comfort van de beademingsmethode en toedieningsweg bij intermitterende ademondersteuning thuis;
- de opkomst voor influenzavaccinatie te verhogen door onder andere betere voorlichting en het organiseren van een vaccinatiespreekuur.

Naast verbetering van de indicatiestelling en uitvoering kan voor een groot aantal zorginterventies bij COPD ook verbetering van de *therapietrouw* tot meer gezondheidswinst leiden.

Tabel 8.2: Werkzaamheid, doeltreffendheid en knelpunten in het proces van zorg voor zorginterventies bij astma.

Zorginterventie ^a	Werkzaamheid ^b	Doeltreffendheid ^b	Indicatiestelling ^c	Uitvoering ^c	Therapie-trouw patiënt ^c
Stoppen met roken ^d	+	+	+	+	+
Influenzavaccinatie	+	?	+	?	n.v.t.
Saneringsmaatregelen	+	?	+	?	+ ^e
Allergeen-immunotherapie	+	+	+	?	+
Preventieve maatregelen bij chirurgische ingrepen	? ^f	?	?	?	?
Anticholinergica	- tot + ^g	?	+	+	?
β_2 -agonisten	+	+ ^h	+	+	+
Methylxantines	- tot + ⁱ	?	+	+	+
Inhalatiecorticosteroiden	+ ^j	+	+	+	+
Orale corticosteroiden	+ ^k	+ ^l	+	?	?
Nedocromil en cromoglycinezuur (Multidisciplinaire) thuiszorg,	+	?	+	?	+
nazorg en transmurale zorg	? ^m	?	?	+	+
Fysiotherapie	+ ⁿ	+	?	?	?
Educatie en zelfmanagement	- tot + ^o	+	+	?	+

- a) voor pneumococcon- en staphylococconvaccinatie is preventieve werkzaamheid in trials onvoldoende aangetoond; voor antibiotica is geen placebo-gecontroleerde trial uitgevoerd.
- b) + = aangetoond, - = niet werkzaam, ? = onbekend of onduidelijk, ... tot ... = afhankelijk van subgroep of type interventie.
- c) + = knelpunt aanwezig, ? = onbekend, n.v.t. = niet van toepassing.
- d) trials bij rokers.
- e) percentage dat saneringsmaatregelen heeft genomen is beperkt; onduidelijk is in hoeverre saneringsadviezen van (para-) medici worden opgevolgd.
- f) geen trials bij astmapatiënten, wel van longfunctieverbeterende maatregelen bij ingrijpende (buik)chirurgische ingrepen.
- g) geen meerwaarde hiervan ten opzichte van β_2 -agonisten op langere termijn bij volwassenen; bij kinderen wel meerwaarde in aanvulling op β_2 -agonisten bij exacerbatie.
- h) in buitenlandse regio met laag percentage voorschrijven van β_2 -agonisten meer opnamen in ziekenhuis voor astma.
- i) geen meerwaarde bij exacerbaties ten opzicht van β_2 -agonisten en systemische corticosteroiden, wel korte termijn effect van onderhoudsbehandeling.
- j) in buitenlandse regio met laag percentage voorschrijven meer opnamen in ziekenhuis voor astma.
- k) stookuur bij exacerbatie; vermindering ziekenhuisopname en betere regressie van de exacerbatie.
- l) in regio met laag percentage voorschrijven meer opnamen in ziekenhuis voor astma.
- m) bij CARA-patiënten gerandomiseerd experiment voor multidisciplinair thuiszorgprogramma werkzaam; CARA-verpleegkundige thuisbegeleiding in gerandomiseerde studie geen effect.
- n) ontspanningsoefeningen.
- o) niet bij kinderen, wel bij volwassenen.

ASTMA

Voor astma kan de *indicatiestelling* verbeteren door:

- de diagnostiek van allergie en oorzaak van exacerbaties te verbeteren;
- educatie en zelfbehandeling/zelfmanagement bij volwassenen te bevorderen;
- vaker het stoppen-met-roken-advies te geven;
- vaker te adviseren over saneringsmaatregelen na goede allergie-diagnostiek;
- vaker allergeen-immunotherapie voor een specifieke subgroep (na goede allergie-diagnostiek) uit te voeren;
- meer profylactische medicatie voor te schrijven zoals nedocromil, cromoglycinezuur of inhalatiecorticosteroiden;

- inhalatiecorticosteroiden (eventueel in hogere doseringen) voor te schrijven in plaats van systemische corticosteroiden;
- bij luchtwegverwijdende medicatie vaker β_2 -agonisten in plaats van anticholinergica te overwegen;
- het gebruik van methylxantines als onderhoudsbehandeling te beperken;
- bij exacerbaties vaker en eerder systemische corticosteroiden en β_2 -agonisten te gebruiken en geen methylxantines;
- bij therapieresistente astma vaker systemische corticosteroiden te gebruiken;
- terughoudendheid te betrachten met het voorschrijven van antibiotica bij exacerbaties van astma;
- ontspanningsoefeningen te bevorderen;
- meer aandacht te besteden aan (preventieve) maatregelen en adviezen die betrekking hebben op de werksituatie van patiënten die actief zijn in het arbeidsproces.

De *uitvoering van zorginterventies* bij astma kan verbeteren door:

- meer begeleiding en nazorg te geven na een stoppen-met-roken advies;
- ‘zo-nodig’ gebruik van β_2 -agonisten te bevorderen in plaats van continu gebruik;
- door ‘continu’ gebruik van inhalatiecorticosteroiden te benadrukken;
- na het voorschrijven van methylxanthines de serumconcentratie te bewaken;
- bij orale corticosteroiden goed te monitoren om bijwerkingen tijdig te ontdekken.

Ook voor astma geldt dat met het bevorderen van de *therapietrouw* nog gezondheidswinst is te behalen.

8.3 Economische evaluaties

Tabel 8.3 laat de resultaten zien van een literatuurstudie naar economische evaluaties van zorginterventies bij COPD en astma. Uit deze tabel blijkt dat niet voor alle zorginterventies een economische evaluatie is uitgevoerd. Voor 24 typen zorginterventies werden 87 studies aangetroffen, waaronder enkele kosten-van-ziekte-studies en studies die geen volledige economische evaluaties waren. Voor 7 zorginterventies werd geen enkele studie aangetroffen. Van 10 zorginterventies is met grote omzichtigheid enig oordeel te geven over de kosten-effectiviteit. Verder was een belangrijke bevinding dat de studies qua onderzoeksdesign zeer verschillend waren, waardoor onderlinge vergelijking vrijwel onmogelijk was en geen oordeel te geven is over het werkelijke verschil in kosten-effectiviteit tussen zorginterventies.

8.4 Toekomstige ontwikkelingen

In de komende jaren zal duidelijk worden of vroege opsporing van COPD of astma gewenst is. De diagnostiek voor het onderscheid tussen COPD en astma zal verder verfijnd worden. Op het gebied van de pathofysiologie zal de rol van radicalen duidelijker worden. Meer inzicht in de pathofysiologie van zowel astma als COPD zal op termijn

Tabel 8.3: Resultaten van een literatuurstudie naar economische evaluatiestudies voor COPD en astma.

Interventie ^a	Aantal studies	Resultaat	Commentaar	k/e
Stoppen met roken	6	2xLYS, 1xQALY, 1xCOI, 2xOV	verschillende interventies, niet CARA specifiek, vnl. modelleringen	?+
Influenzavaccinatie	7	2xLYS, 3xQALY, 2xKBA	vnl. modelleringen, bij risicogroepen zeer waarschijnlijk kosten-effectief	+
Pneumococcon-vaccinatie	4	3xLYS, 1xKBA	resultaten modelleringen lopen sterk uiteen, niet alle relevante kosten geïncludeerd	?+
Allergeen-immunotherapie	1	KBA	alleen deel direct medische kosten geschat	?
Anticholinergica	4	1xCVM, 1xKBA, 2xOV	vergeleken met verschillende alternatieven, niet k/e bij astma of bij acute exacerbaties	?+
β ₂ -agonisten	8	1xEVD, 3xOV, 2xKMA, 2xKBA	k/e afhankelijk van toedieningsvorm, grote verschillen in opzet, perspectief en outcome	?
Methylxanthines	2	1xCMV, 1xOV	beperkte indicatiestelling	?-
Inhalatiesteroïden (kinderen)	3	1xOV, 1xSVD, 1xKBA	Nederlandse studie m.b.t. kosten en besparingen kwalitatief goed van opzet	?+
Inhalatiesteroïden (volwassenen)	5	1xCOI, 3xOV, 1xKBA	Nederlandse studie m.b.t. kosten en besparingen kwalitatief goed van opzet, alleen astma, verhoging dosering niet k/e	?+
Systemische steroïden	1	1xOV	onvoldoende materiaal	?
Cromonen	1	1xKBA	onvoldoende materiaal	?
Alpha-1 antitrypsine suppl.	1	1xLYS	modellering, lijkt erg kostbaar	?-
Longrevalidatie	3	1xWY, 1xKBA, 1xOV	bij een geselecteerde doelgroep wellicht k/e onvoldoende materiaal van goede kwaliteit	?+
Thuiszorg, nazorg en transmurale zorg	5	1xOV, 4xKBA	betere integratie tussen echelons kan k/e zijn, meer goede k/e studies gewenst	?+
Zuurstof thuis	9	9xOV	geen van de studies zijn volledige economische evaluaties	?
Chronische intermitterende ademondersteuning	6	6xOV	geen van de studies zijn volledige economische evaluaties	?
Longtransplantatie	2	2xQALY	Nederlandse studie van hoge kwaliteit, resultaat gunstig ten opzichte van andere studies	?-
Educatie en zelfmanagement (kinderen)	5	3xKBA, 2xOV	verschillende interventies, verschillende kostencategorieën geïncludeerd	?+
Educatie en zelfmanagement (volwassenen)	8	7xKBA, 1xOV	vooral bij astma, verschillende interventies en kostencategorieën. geen KEA analyses	?+

a) geen economische evaluatiestudies werden aangetroffen voor: saneringsmaatregelen, preventie bij chirurgie, N-acetylcysteïne, expectorantia, antibiotica, voedingsinterventies en fysiotherapie.

Gebruikte afkortingen:

KEA = Kosten Effectiviteits Analyse	EVD = KEA o.b.v. Episode Vrije Dag
KBA = Kosten Baten Analyse	SVD = KEA o.b.v. Symptoom Vrije Dag
KMA = Kosten Minimalisatie Analyse	WY = KEA o.b.v. Well Years
LYS = KEA o.b.v. Life Years Saved	OV = Overige KEA's of kostenstudies
QALY = KEA o.b.v. Quality Adjusted Life Years	k/e = kosten-effectief
COI = Cost of Illness studie	m.b.t. = met betrekking tot
CVM = KEA o.b.v. Complicatie Vrije Maand	vnl. = voornamelijk
	o.b.v. = op basis van

nieuwe medicamenten op kunnen leveren die gericht inwerken op het pathogenetische mechanisme. De werkzaamheid van inhalatiecorticosteroiden bij COPD zal op korte termijn duidelijk worden, evenals het inzicht in het effect van N-acetylcysteïne (NAC) bij COPD. Op het gebied van de zorg zal de revalidatie aan belang winnen en zal bij de uitvoering hiervan meer aandacht besteed moeten worden aan de nazorg.

8.5 Beschouwing

Voor COPD en astma bestaan een groot aantal zorginterventies waarvan de *werkzaamheid* is aangetoond voor de verbetering van diverse uitkomstmaten zoals klachten, exacerbaties, functioneren, kwaliteit van leven, FEV₁ en sterfte. De grootte van de effecten en het type uitkomst waarop effecten zijn aangetoond variëren sterk tussen studies.

De mate waarin met de bestaande zorginterventies in de praktijk gezondheidswinst wordt behaald is slechts in beperkte mate bekend. Het berekenen van de nog te behalen gezondheidswinst is niet mogelijk gebleken op basis van een directe vergelijking tussen studies naar de *doeltreffendheid* in de dagelijkse praktijk en studies waarin de interventie onder ideale omstandigheden is verricht.

Economische-evaluatiestudies zijn beperkt in aantal, kwaliteit, vergelijkbaarheid en toepasbaarheid voor de Nederlandse situatie. Hier zijn vooral meer en betere studies nodig die op de Nederlandse situatie van toepassing zijn.

Inzicht in *knelpunten in het primaire proces van zorg* is voor een deel gebaseerd op buitenlandse gegevens en voor een deel onbekend. Toch zijn er een groot aantal knelpunten in het contact met de gezondheidszorg, de diagnostiek, indicatiestelling, uitvoering van de zorginterventie en therapietrouw aan te wijzen.

Een groot deel van de personen met (milde) COPD en astma zijn hiervoor niet in *contact met de gezondheidszorg* geweest. Er zijn aanwijzingen dat er voor deze groep gezondheidswinst is te behalen. Er is namelijk een gerandomiseerde, dubbelblinde studie uitgevoerd naar de effecten van inhalatiecorticosteroiden bij personen met luchtwegklachten en een verminderde longfunctie en/of toegenomen BHR (Tirimanna, 1997). Bij deze personen, die opgespoord waren in de algemene bevolking en die niet onder de diagnose COPD of astma bekend waren bij de huisarts, bleek na één jaar behandeling met een inhalatiecorticosteroid verbetering van de longfunctie en BHR op te treden. De *diagnostiek* zou verbeterd kunnen worden door gebruik te maken van longfunctie-onderzoek waarmee beter onderscheid kan worden gemaakt tussen astma en COPD. Ook voor de *indicatiestelling* is vaker aanvullend onderzoek aangewezen zoals allergie-onderzoek en onderzoek naar de oorzaak van exacerbaties. Zowel voor de preventieve zorginterventies, de onderhoudsbehandeling als de behandeling van exacerbaties lijken verbeteringen mogelijk in de indicatiestelling. Ook met een ruimere indicatiestelling voor niet-invasieve en niet-medicamenteuze zorginterventies lijkt nog gezondheidswinst te behalen, in het bijzonder met educatie en zelfmanagement. Meer gezondheidswinst kan niet alleen behaald worden door betere indicatiestelling maar ook door een betere *uitvoering* van de zorginterventies door professionals. De *therapietrouw* is bij veel zorginterventies verre van perfect en ook hier is verbetering mogelijk.

De hoeveelheid nog te behalen gezondheidswinst door het oplossen van de knelpunten is niet goed te kwantificeren. Reden hiervoor is ondermeer dat zelden of nooit de relatie tussen de huidige toestand van het proces van zorg in de praktijk en de uitkomsten in de praktijk is bestudeerd. Daarnaast is een reden dat selectie in de indicatiestelling optreedt. Zo zal bijvoorbeeld de groep met de meest ernstige vorm van astma als eerste inhalatiecorticosteroiden krijgen. Verruiming van de indicatie voor inhalatiecorticosteroiden kan weliswaar leiden tot gezondheidswinst, maar deze zal naar verwachting bij de resterende groep met mildere astma kleiner zijn dan voor de eerste groep.

Bij het overzicht van de knelpunten is aangegeven wat er inhoudelijk verbeterd moet worden in het primaire proces van zorg. De wijze waarop deze verbetering bereikt kan worden is niet bestudeerd. In het rapport van Schermer et al. worden hiervoor wel enkele suggesties gedaan (Schermer et al., 1997). Om verbeteringen te bereiken zijn standaarden zoals die van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) van groot belang. Hierin wordt een 'state-of-the-art' werkwijze weergegeven die goed toegankelijk is voor huisartsen. Een deel van de gezondheidswinst kan worden gerealiseerd als deze standaarden consequent worden toegepast. Nieuwe standaarden zijn onlangs voor COPD/astma zijn verschenen (Geijer et al., 1997a; Geijer et al., 1997b; Geijer et al., 1997c).

Naast het informeren van zorgverleners en het zorgen voor consequente toepassing van de NHG-standaarden is aanvullende opleiding van huisartsen en praktijkassistenten noodzakelijk. In het bijzonder zouden de vaardigheden bevorderd moeten worden in het geven van adviezen, in het bevorderen van zelfmanagement en in het geven van instructie over inhalatietechniek en medicatiegebruik. In organisatorisch opzicht zou afstemming van de zorg binnen de eerste lijn (huisarts en thuiszorg) en tussen de eerste en tweede lijn (huisarts en longarts) verbeterd kunnen worden. Daarnaast zou longfunctiemeting in de huisartspraktijk gestimuleerd moeten worden en er zou direct via de huisarts toegang moeten zijn tot longfunctielaboratoria. Hierdoor kan een beter onderscheid tussen astma en COPD worden verkregen en kan gericht behandeld worden.

Ten aanzien van bijzondere behandelingen zoals het voorschrijven van zuurstof thuis en chronische intermitterende ademondersteuning is concentratie van verantwoordelijkheden en registratie van behandelde patiënten aan te bevelen.

Gezien het ontbreken van gegevens over het proces van zorg en uitkomsten is opname van relevante parameters in huisartsenregistraties voor de beoordeling van het proces van zorg en uitkomsten aan te bevelen. Hierbij moet gedacht worden aan kenmerken van de patiënt die de prognose voorspellen of die een indicatie vormen voor een zorginterventie (zoals klachten, ernst van de luchtwegaandoening, longfunctie-uitslagen, etc.), voorgeschreven zorginterventies en relevante uitkomsten (zoals het aantal exacerbaties en longfunctie-uitslagen). Het nut hiervan wordt vergroot als deze routine ingebed wordt in een kwaliteitsverbeteringstraject waarvan audit en feedback deel kunnen uitmaken.

In de toekomst is te verwachten dat gezondheidswinst bij COPD is te behalen met geneesmiddelen die aangrijpen op de rol die radicalen spelen in de pathofysiologie, bij astma door medicamenten die specifiek inwerken op het mechanisme van het onderliggende ontstekingsproces. Daarnaast zal duidelijk worden of vroege opsporing van COPD of astma wenselijk is.

Literatuur

- Bottema BJAM. Diagnostiek van CARA in de huisartspraktijk (Proefschrift). Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1993.
- Burrows B. Predictors of loss of lung function and mortality in obstructive lung disease. *Eur Respir Rev* 1991; 1: 340-345.
- Geijer RMM, Thiadens HA, Smelee IJM, et al.. NHG-Standaard COPD en Astma bij volwassenen: Diagnostiek. *Huisarts en Wetenschap* 1997a; 40: 416-429.
- Geijer RMM, Schayck CP van, Weel C van, et al.. NHG-Standaard COPD: Behandeling. *Huisarts en Wetenschap* 1997b; 40: 430-442.
- Geijer RMM, Hensbergen W van, Bottema BJAM, et al.. NHG-Standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. *Huisarts en Wetenschap* 1997c; 40: 443-454.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ: Users' guide to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993; 270: 2598-2601.
- Schayck CP van, Herwaarden CLA van. Do bronchodilators adversely affect the prognosis of bronchial hyperresponsiveness? *Thorax* 1993; 48: 470-473.
- Schermer T, Boom G van den, Dekhuijzen P, Schayck CP van, Herwaarden CLA van, Weel C van. Effecten van interventies bij COPD en astma. Nijmegen: Katholieke Universiteit, Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Sociale geneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, 1997.
- Tirimanna PR, Boom G van den, Schayck CP van, et al. Prevalence of asthma and COPD in general practice in 1992: Has it changed since 1977? *Br J Gen Pract* 1996a; 46: 277-281.
- Tirimanna PR, Otter JJ den, Schayck CP van, Herwaarden CL van, Folgering H, Weel C van. Evaluation of the suitability of weekly peak expiratory flow rate measurements in monitoring annual decline in lung function among patients with asthma and chronic bronchitis. *Br J Gen Pract* 1996b; 46: 15-18.
- Tirimanna PR. Active detection of obstructive airways disease in the general population. A screening survey (DIMCA project) (Proefschrift). Nijmegen: Katholieke Universiteit, 1997.
- Weel C van. Epidemiologie van COPD in de huisartspraktijk. In: Herwaarden CLM van, Vermeire P, Weel C van (red.). COPD: Mogelijkheden voor diagnostiek en behandeling. Amsterdam: Excerpta Medica, 1996: 19-25.

9 ZWEREN VAN DE MAAG EN TWAALFVINGERIGE DARM

R.W. Stockbrügger, M.E. Numans

9.1 Inleiding

Deze studie gaat over zweren in de maag en twaalfvingerige darm, ofwel ‘ulcus ventriculi’ respectievelijk ‘ulcus duodeni’. Een ‘ulcus’ is gedefinieerd als een defect van het slijmvlies (in de maag of twaalfvingerige darm) van tenminste 5 mm in doorsnede.

De kennis over de oorzaak, diagnostiek en behandeling van deze zweren is de afgelopen jaren revolutionair veranderd. Het merendeel wordt veroorzaakt door de bacterie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). De diagnose is betrouwbaar te stellen met gastroscopie en door behandeling met medicamenten gedurende 1-2 weken voor de eradicatie van *H. pylori* is vrijwel iedereen genezen en is de kans op recidief infectie of ulcus zeer gering. Van een chronisch invaliderende ziekte is het ‘ulcuslijden’ merendeels een te genezen aandoening geworden.

In dit rapport zal worden nagegaan waar nog gezondheidswinst behaald kan worden door verbeteringen in het proces van zorg. Daarvoor wordt de indeling aangehouden die over het algemeen ook in de overige hoofdstukken in deel B is gehanteerd. Eerst wordt een overzicht gegeven van de epidemiologie, etiologie, prognostische factoren en uitkomsten. Vervolgens komt aan de orde of er gezondheidswinst is te behalen door het contact met de gezondheidszorg te bevorderen. Daarna wordt de diagnostiek besproken. Daarbij komt niet alleen de methode voor het stellen van de diagnose ‘zweer’ aan de orde maar met name ook de selectie van de patiënten die hiervoor in aanmerking moeten komen. De diagnose ‘ulcus’ is betrekkelijk eenvoudig te stellen met gastroscopie, maar een knelpunt om optimale gezondheidswinst te bereiken voor patiënten met een zweer is gelegen in de selectie voor gastroscopie onder patiënten met dyspepsie en bovenbuikklachten door de huisarts. De strategie die hiervoor volgens de huidige NHG-standaard gevolgd zou moeten worden, wordt daarom vergeleken met de strategie die de huisarts in de praktijk lijkt te volgen. Daarna volgt een bespreking van de zorginterventie met zuurremmers, de behandeling voor de eradicatie van *H. pylori* en de preventie van NSAID (niet-steroïdale ontstekingsremmende medicijnen, zoals bijvoorbeeld aspirine) gerelateerde zweren. Van iedere interventie wordt de werkzaamheid (onder ideale omstandigheden), de doeltreffendheid (in de dagelijkse praktijk), de kwaliteit van de indicatiestelling en uitvoering en de therapietrouw besproken om vast te stellen of er met deze zorginterventies nog extra gezondheidswinst behaald kan worden.

Tot slot komen enkele wetenschappelijke ontwikkelingen aan de orde waarbij de discussie vooral gaat om de vraag welke patiënten met ‘maagklachten’ zonder aanvullende diagnostiek een proefbehandeling zouden mogen krijgen en wie voor nadere diagnostiek (gastroscopie of non-invasieve *H. pylori* diagnostiek) in aanmerking komt, als wordt gestreefd naar adequate opsporing van zweren van de maag en twaalfvingerige darm.

9.1.1 Epidemiologie, etiologie, prognostische factoren en uitkomsten

In 1994 hadden in Nederland, op basis van huisartsenregistraties, 43.400 personen een zweer van de maag of twaalfvingerige darm. Per jaar krijgen 17.200 personen deze aandoening. In 1994 zijn 418 mannen en vrouwen hieraan gestorven, hetgeen leidde tot 3630 verloren levensjaren (zie *thema-rapport I, deel B2, paragraaf 9.2* en *deel B1, paragraaf 3.1*).

Verschillende factoren spelen een rol bij het veroorzaken van een (recidief) zweer. Van therapeutisch belang is een infectie met *H. pylori*, de zuurgraad in de maag, het roken en het gebruik van NSAID's. Ongeveer 80% van de maagzweren en meer dan 90% van de zweren van de twaalfvingerige darm is geassocieerd met de aanwezigheid van *H. pylori*. In een Nederlandse studie gebruikte 44% van de patiënten met een maagdarmbloeding waarvoor acute endoscopie nodig was ASA of een NSAID (Vreeburg, 1994).

Een zweer kan klachten geven, maar dit hoeft niet. Het beloop kan leiden tot spontane genezing, een maagbloeding (tot 20% van de chronische-ulcuspatiënten gedurende hun levenstijd), een penetratie/perforatie (10-20%) of een pylorus stenose (5-10%). De kansen op complicaties zijn gebaseerd op oude literatuur van voor de tijd dat er zuurremmende medicatie was. Ten gevolge van een complicatie kan de patiënt overlijden. De recidief kans van een zweer van de twaalfvingerige darm zonder behandeling voor *H. pylori* is circa 70% (44-100%) (Freston, 1987).

9.2 Beoordeling van uitkomsten en proces

9.2.1 Contact met de gezondheidszorg

Uit een Engels bevolkingsonderzoek blijkt 38% van alle ondervraagden maagklachten te hebben gehad (Jones & Lydeard, 1989). Hiervan ging 10% naar de huisarts. In het algemeen bleek dat bij 50% van die personen geen somatische diagnose als verklaring voor de klacht was aan te wijzen. Omgerekend naar een normpraktijk van 2350 patiënten heeft naar schatting iedere huisarts 2-3x per week te maken met een patiënt met maagklachten. In een Nederlandse studie uit 1989 had 37% van de patiënten met dyspepsie langer dan 3 maanden pijn voor contact met de huisarts (Warndorff et al., 1989). Onduidelijk is hoe lang patiënten met een zweer wachten voordat ze naar de huisarts gaan. Onduidelijk is ook hoeveel patiënten met een zweer geen contact met de gezondheidszorg zoeken en bijvoorbeeld alsnog opgenomen worden in verband met een ernstige complicatie. Hoewel er verschillende meldingen zijn van asymptomatisch ulcuslijden (Jorde & Burhol, 1987) lijkt het waarschijnlijk dat uiteindelijk iedereen met een zweer vroeg of later in contact komt met de gezondheidszorg.

Conclusie

Niet iedereen met maagklachten gaat naar de huisarts. De omvang van de gevolgen hiervan voor patiënten met een zweer, zoals een onnodig lange duur van de klachten of het

krijgen van een complicatie is onduidelijk. Hoewel gegevens hierover ontbreken, lijkt het waarschijnlijk dat vrijwel iedereen met een zweer vroeger of later contact in contact zal komen met de gezondheidszorg.

Indien er naar gestreefd wordt het delay te verkleinen omdat er voor een deel van de patiënten zoveel betere behandelmogelijkheden zijn, dan kan hiervan een aanzienlijk appèl op de huisarts uitgaan. Screening op ulcus door bij iedere patiënt met maagklachten een gastroscopie te laten verrichten is niet aangewezen vanwege de aanzienlijke consequenties voor de kostenontwikkeling in de gezondheidszorg. Voor de mogelijke niet-invasieve screening op *H. pylori* wordt verwezen naar *paragraaf 9.3*.

9.2.2 Diagnose

De diagnose ‘zweer van de maag of twaalfvingerige darm’ kan het beste gesteld worden met een gastroscoop. De sensitiviteit hiervan is rond de 95% en de specificiteit is eveneens 95%. Een alternatief is een röntgenonderzoek met dubbelcontrastfoto's. Hiervan is de sensitiviteit echter 50-69% en ruim 90% bij zweren groter dan 0,5 cm. De specificiteit hiervan is 95%.

De diagnose van een zweer kan niet betrouwbaar worden gesteld op basis van uitsluitend anamnese en lichamelijk onderzoek. De voorspellende waarden van diverse klachten en verschijnselen is niet vastgesteld door endoscopisch onderzoek in een ongeselecteerde populatie patiënten die bij de huisarts komt. Wel is dit vastgesteld in verschillende populaties patiënten verwezen voor gastroscopie naar een voor de huisarts vrij toegankelijke gastroscopie afdeling.

Nederlands onderzoek laat zien dat de positief voorspellende waarde 28% en de negatief voorspellende waarde 95% is voor een cluster van klachten en andere kenmerken, bij een ulcusprevalentie van 15% (Numans, 1992; Numans et al., 1994). De sensitiviteit is 80% en de specificiteit 63%. De werkhypothese ‘peptisch ulcus’ van de huisarts had in dezelfde populatie een positief voorspellende waarde van 22%, een negatief voorspellende waarde van eveneens 95%, een sensitiviteit van 87% en een specificiteit van 44%. Er lijkt dus met het evalueren van typische patiëntkenmerken enige verbetering mogelijk. Het toepassen van ‘ulcer-like’ klachten (nachtelijke pijn, verlichting van de pijn door voedsel, melk, antacida en relatief korte perioden van pijn) doet de kans op de aanwezigheid van een ulcus ongeveer verdubbelen en de afwezigheid van kenmerkende klachten vermindert de kans op het aantreffen van een ulcus tot circa 5%. De afwezigheid van alarmsignalen (maagbloeding, passagestoornissen en braken, in combinatie met algehele malaise en/of afvallen) verkleint de kans op ernstige pathologie aanzienlijk.

Mede op grond van de beperkte waarde van lichamelijk onderzoek en anamnese en het vaak gunstige beloop van maagklachten, is in de NHG-standaard ‘Maagklachten’ (Numans et al., 1996) een zekere norm gesteld voor de diagnostische strategie en behandeling bij maagklachten. Ten behoeve van structurering van het selectieproces van patiënten met maagklachten in de huisartspraktijk wordt in de standaard uitgegaan van het hypothese-gestuurd handelen dat de huisartspraktijk kenmerkt. Hierbij worden de hypothesen voornamelijk gegenereerd aan de hand van kennis van of ervaring met de epidemiologie van de betreffende aandoeningen (Gerritsma & Smal, 1982). De NHG-

standaard heeft betrekking op alle patiënten met ‘maagklachten’. Deze zijn gedefinieerd als niet-acute klachten van pijn in de bovenbuik en/of zuurbranden, eventueel in combinatie met misselijkheid en een opgeblazen gevoel. In de (inter-) nationale literatuur wordt wel gesproken van ‘dyspepsie’. Dyspepsie is echter naar herkomst een ruimer gedefinieerd begrip dan ‘maagklachten’ en kan daarnaast leiden tot verwarring met de gelijkkluidende benaming van etiologisch niet altijd verwante spijsverteringsstoornissen. Een standaard ‘dyspepsie’ zou daarom richtlijnen voor behandeling van een groter aantal aandoeningen moeten bevatten dan de hier bedoelde.

De begrippen die in de standaard worden gehanteerd, zijn gerelateerd aan de klachten van de patiënt, de fase in het beleid van de huisarts en de uiteindelijke diagnose. In de eerste fase wordt de patiënt gekenmerkt als iemand met maagklachten. In de tweede fase, na wat in de standaard wordt genoemd de eerste evaluatie, vóórdat aanvullend onderzoek is gedaan, wordt door de huisarts op basis van die maagklachten een werkhypothese geformuleerd die is gebaseerd op internationale afspraken (Colin-Jones et al., 1988). De werkhypothese kan dienen als richtlijn voor (proef-)behandeling, de keuze voor aanvullende diagnostiek of verwijzing. De uiteindelijke diagnose staat pas vast na het bekend worden van de resultaten van aanvullende diagnostiek, dus na de tweede evaluatie. De huisarts zal veelal (volgens registraties in ongeveer 80-90% van de episodes) het beleid bepalen en afronden in de fase van de werkhypothese. In de fase van de werkhypothese is nog geen definitieve diagnose gesteld. Er bestaat slechts een verdenking op een bepaalde diagnose op basis van het genoemde klachtenpatroon, eventueel in combinatie met gegevens uit de voorgeschiedenis van de patiënt. De diagnostiek van maagklachten in de huisartspraktijk geschiedt zodoende stapsgewijs in de tijd, met name aan de hand van de anamnese, veranderingen in het klachtenpatroon en reactie op kortstondige symptomatische behandeling. Bij de anamnese en met name bij het lichamelijk onderzoek worden uiteraard ook aanwijzingen voor andere differentiële diagnoses verzameld. Bij ieder consult kan het aantreffen van aanwijzingen daarvoor aanleiding geven af te stappen van de hypothese ‘maagklachten’.

Tijdens de eerste evaluatie wordt direct gastroscopie voorgesteld bij alarmsymptomen of bij een eerste episode boven de 45 jaar.

Bij een eerste recidief ulcusklachten is er een indicatie voor gastroscopie, gericht op het aantonen van een zweer en/of een infectie met *H. pylori*. Bij een tweede recidief specifieke maagklachten of zuurbranden (refluxklachten) is er eveneens een indicatie voor gastroscopie, voornamelijk ter uitsluiting van andere pathologie. Bij patiënten bij wie in het verleden met een maagfoto of gastroscopie een zweer van de twaalfvingerige darm is aangetoond die niet behandeld zijn met eradicatortherapie, wordt geadviseerd zonder verdere diagnostiek alsnog te eradiceren wanneer sprake is van langdurig gebruik van zuurremmers of een recidief van overeenkomstige klachten.

De doeltreffendheid van de richtlijnen is niet vastgesteld. Wel bestaat op basis van enkele theoretische kosten-effectiviteits analyses de indruk dat dit in populaties met een relatief geringe kans op ernstige pathologie de meest effectieve benadering is (Read et al., 1982, Fendrick et al., 1995).

Er is betrekkelijk weinig inzicht in de praktijk van de diagnostiek door de huisarts. Mede uit het gegeven dat voorschrijf- en verwijscijfers op het gebied van maagklachten tussen huisartsen grote verschillen vertonen, valt op te maken dat de interpretatie van

klachten aanleiding geeft tot veel variatie in behandeling (Numans & De Melker, 1990).

Uit een follow-up studie onder patiënten die met maagpijn bij de huisarts zijn geweest blijkt na ongeveer een half jaar bij 3,1% een zweer van de twaalfvingerige darm en bij 1,6% een maagzweer te zijn gediagnostiseerd. Voor zuurbranden als klacht waren deze getallen 3,5% en 3,5%. In deze populatie is bij 10-20% aanvullende diagnostiek uitgevoerd. In een andere Nederlandse studie over de diagnostiek en behandeling van dyspepsie door de huisarts werd gevonden dat 70% medicamenteus wordt behandeld en/of verwezen voor röntgen (14%), endoscopie (13%) of naar een specialist (11%) (Warndorff et al., 1989). In 78% van de gevallen was de aanvankelijke werkhypothese van de huisarts conform de uiteindelijk gestelde diagnose. Warndorff et al. concluderen dat het beleid van de huisarts goed is en dat zelden een ernstige afwijking wordt gevonden.

Over de rol van een open toegankelijkheid van gastroscopie, zonder tussenkomst van een specialist, is onderzoek gedaan onder andere door na te gaan of het percentage met pathologie verschilde tussen twee verwijspatronen (rechtstreeks door de huisarts of via een specialist). Hierin bleek geen verschil (Adang et al., 1994) of bleken bij gastroscopieën op verzoek van de huisarts bij uitstek in de eerste lijn te behandelen aandoeningen te worden gevonden zoals een peptisch ulcus of oesophagitis (De Wit 1992). Ook andere aspecten van dit onderzoek laat zien dat huisartsen doelmatig gebruik maken van 'open-access' endoscopie (Numans, 1990; De Wit, 1992).

Conclusie

Er is variatie in verwijs- en voorschrijfgedrag van huisartsen. Maar voor een landelijk representatief deel van de patiënten die met maagklachten bij de huisarts komen is het beloop niet bekend. Onduidelijk is in welke mate een belangrijke diagnose wordt gemist en of patiënten onnodig lang niet de juiste behandeling krijgen. Het verschil tussen de huidige praktijk en de voorgestelde strategie van de NHG in termen van uitkomsten en efficiëntie is niet duidelijk. Daarmee is een schatting van de extra opbrengst van het toepassen van de NHG-standaard moeilijk te geven. Momenteel zijn enkele trials gaande naar de waarde van het volgen van de NHG-standaard. Er zijn aanwijzingen dat een meer open toegankelijkheid van een gastroscopie-afdeling doelmatig is. Over de plaatsbepaling van niet-invasieve *H. pylori*-diagnostiek wordt onder *paragraaf 9.3* geschreven.

9.2.3 Zorginterventies

De interventies voor zweren van de maag en twaalfvingerige darm zijn te onderscheiden in advisering over leefstijl verandering, medicamenteuze therapie en chirurgische interventies. De adviezen over leefstijlveranderingen betreffen het verminderen van het roken, het verminderen van alcohol gebruik en aanpassing van het dieet. Daarnaast is het verminderen of stoppen van het gebruik van NSAID's een zinvol advies. De werkzaamheid van deze adviezen zal hier niet verder besproken worden.

Bij de medicamenteuze therapie zijn zuurremmende middelen, de medicamenteuze the-

rapie voor een infectie met *Helicobacter pylori* en de preventie van NSAID gerelateerde ulcera van belang. Deze zorginterventies grijpen direct aan op de oorzakelijke factoren voor het ontstaan en beloop van een ulcus. Klachten vermindering, vermindering van de kans op complicaties en vermindering van de recidiefkans zijn daarbij de belangrijkste uitkomsten.

H2-antagonisten en protonpompremmers

Uitkomsten

De *werkzaamheid* van H2-antagonisten en de protonpompremmers voor maagzweren blijkt uit een meta-analyse van 52 studies (Di-Mario et al., 1996). H2-antagonisten waren beduidend beter dan placebo voor de genezing van het ulcus na 4-6 weken (odds ratio variërend van 1,8-3,9). De oudere H2-antagonisten hadden een effect vergelijkbaar met de nieuwere H2-antagonisten. Omeprazol is effectiever dan een H2-antagonist voor het genezen van het ulcus na 4 weken (odds ratio 2,0).

Over de behandeling van zweren van de maag en twaalfvingerige darm is nog een meta-analyse verschenen van 30 dubbelblinde trials voor de vergelijking van de werkzaamheid van omeprazol met ranitidine of cimetidine (Eriksson et al., 1995). Het verschil in genezingspercentage tussen omeprazol en ranitidine is voor zweren van de twaalfvingerige darm 15 procent na 2 weken en voor maagzweren 10 procent na 4 weken in het voordeel van omeprazol. Voor omeprazol ten opzichte van cimetidine was dit voor zweren van de twaalfvingerige darm 21 procent meer na 2 weken. Beduidend meer patiënten waren symptomvrij bij het eerste follow-up contact na omeprazol behandeling.

De werkzaamheid van langdurige behandeling van H2-antagonisten op het optreden van een recidief zweer van de twaalfvingerige darm is ook in een meta-analyse bestudeerd (Palmer et al., 1990). De recidiefkans varieerde tussen verschillende antagonisten van 22-28% in een jaar. Ten opzichte van placebo varieerden de odds ratio's van 0,22 - 0,36.

In een overzichtsstudie blijkt dat 70% genezing van een zweer van de twaalfvingerige darm bereikt wordt in 4 weken als de zuurgraad (pH) boven de 3 blijft gedurende 7 van de 24 uur en 100% als dit 22 van de 24 uur is (Burget et al., 1990). Voor het behandel-effect bij een maagzweer was de graad van de zuurremming minder van belang dan de duur van de behandeling (Howden, 1988).

Over de *doeltreffendheid* is een Duitse studie verschenen waarin uit een follow-up van patiënten die H2-antagonisten gebruikten voor zweren van de twaalfvingerige darm gedurende 2 jaar een recidiefkans komt van 23% en een risico op complicaties van 1% (Armstrong et al., 1994). Er is dus geen duidelijk verschil met de resultaten uit de meta-analyse. Voor Nederland zijn geen gegevens bekend.

Proces

Het *indicatiecriterium* voor de behandeling met H2-antagonisten of protonpompremmers binnen het bereik van deze studie, is in strikte zin de aanwezigheid van (of verdenking op) een zweer. Echter, de veranderende inzichten in de behandeling van *Helicobacter pylori* geven een verandering in de indicatiecriteria. Deze medicamenten blijven in

ieder geval geïndiceerd wanneer geen *H. pylori* of een andere oorzaak voor het ulcus zoals NSAID's kan worden aangetoond.

Indien de indicatie gesteld is dan zijn de duur, tijdstip en dosering van de medicamenteuze behandeling belangrijke procesparameters voor de kwaliteit van de *uitvoering*. Een groter effect wordt namelijk bereikt als langer, in hogere doseringen en met name 's nachts wordt behandeld. Er zijn geen Nederlandse studies waarin de kwaliteit van de uitvoering is bestudeerd. In een Engelse 'drug use review' studie uit 1990-91 bleek 19% van de patiënten geen indicatie voor omeprazol te hebben, terwijl ze dit wel krijgen en werd 18% langer dan 8 weken behandeld en kreeg 42% 40 mg per dag of meer (Norris et al., 1992). Zevenenzeventig procent had voorafgaand een H2-antagonist gehad waarvan 33% in een te lage dosering, voor een te korte tijd of beiden. Een deel van de patiënten wordt dus ten onrechte met omeprazol behandeld en een deel krijgt een te lage dosering of wordt te kort behandeld met een H2-antagonist.

Over de *therapietrouw* van de patiënt bij de behandeling met H2-antagonisten zijn in MEDLINE geen observationele studies verschenen. In een studie bleek therapieontrouw na een genezen zweer van de twaalfvingerige darm een grotere kans op een symptomatische zweer te geven (Boyd et al., 1983).

Conclusie

De werkzaamheid van zuurremmers op het genezen van de zweer en de preventie van recidief is duidelijk aangetoond. Uit Duits onderzoek blijkt dat de doeltreffendheid in orde van grootte hetzelfde is, als het effect van behandeling in studies naar de werkzaamheid. Op grond hiervan kan niet gesteld worden dat er meer gezondheidswinst is te behalen. Bij de uitvoering moet de dosering en duur van de behandeling bewaakt worden en bepaalt ook de terapietrouw de kans op succes. De indicatiecriteria voor behandeling met zuurremmers, met name die voor onderhoudsbehandeling ermee, zijn veranderd door de mogelijkheid *H. pylori* als veroorzakend agens te eradiceren.

Therapie voor *Helicobacter pylori*

Uitkomsten

De *werkzaamheid* van de behandeling van *H. pylori* is vastgesteld in meerdere placebo-gecontroleerde trials. Daarbij zijn diverse therapieën bestudeerd, waarbij tegenwoordig een intensieve zuurremming wordt gecombineerd met twee antibiotica. Bij de keuze van het antibioticum kunnen de gevoeligheid van de *H. pylori*-bacterie en de kans en de aard van de bijwerkingen een rol spelen. Uit een recent overzicht blijkt de herinfectie kans in 1 jaar te variëren van 47% (vooral bij kinderen) tot 0%, met een mediane waarde van < 5% in West-Europa, en de recidiefkans voor een zweer in 1 jaar van 13-0% (De Boer, 1996). In een studie waarin voorafgaand aan de behandeling is getest op de aanwezigheid van *H. pylori* is de recidiefkans 12% voor een zweer van de twaalfvingerige darm (zonder therapie 95%) en 13% voor maagzweren (74% zonder therapie) (Graham et al., 1992a). Dit is beter dan bereikt kan worden met onderhoudsbehandeling met H2-antagonisten.

De *doeltreffendheid* is in een kleine Nederlandse studie bestudeerd. Daarbij werd na een geslaagde eradicaatie geen herinfecties gevonden en 1,4% recidief voor het ulcus in 29 maanden follow-up (Lai et al., 1996).

Proces

De *indicatiestelling* voor de therapie van *H. pylori* is volgens een consensus van de National Institute of Health in de USA een geïnfecteerde patiënt met een ulcus. Dit betekent praktisch gezien het behandelen van een zweer van de twaalfvingerige darm zonder nader onderzoek naar *H. pylori* en de eradicaatie van *H. pylori* bij *H. pylori*-gerelateerde maagzweren of maagontsteking (gastritis). Bij zweren van de maag wordt dus wel getest op *H. pylori* en worden bovendien bipten genomen ter uitsluiting van maagkanker. In de NHG-standaard wordt bovendien geadviseerd bij patiënten bij wie in het verleden met een maagfoto of gastroscopie een zweer van de twaalfvingerige darm is aangetoond en die daarna niet behandeld zijn met eradicaatietherapie voor *H. pylori*, zonder verdere diagnostiek alsnog door eradicaatie van *H. pylori* te behandelen wanneer sprake is van langdurig gebruik van zuurremmers of een recidief van overeenkomstige klachten.

De beoordeling van de kwaliteit van de *uitvoering* wordt bemoeilijkt doordat nog niet duidelijk is welke behandeling het beste is. Uit een enquête onder leden van de Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie blijkt dat de huidige stand van zaken in de praktijk grote overeenkomsten vertoont met wat als standaard door een aantal deskundigen is geschetst in de NIH-consensus (Veenendaal & Van Berge Henegouwen, 1996).

De *therapietrouw* bij de behandeling van *H. pylori* is wel in trials onderzocht maar niet in observationeel onderzoek. Uit een studie blijkt dat de terapietrouw in een trial een inverse relatie heeft met de kans op eradicaatie (Cutler & Schubert, 1993). Uit een andere trial blijkt dat de kans op eradicaatie 96% was voor de groep die meer dan 60% van de voorgeschreven medicatie nam en 69% voor de groep die minder dan 60% nam (Graham et al., 1992b). De terapietrouw was de belangrijkste voorspeller voor het succes op eradicaatie. Daarnaast blijkt de terapietrouw een belangrijke bepalende factor te zijn in de berekening van de kosten-effectiviteit van de verschillende therapieën voor *H. pylori* (Vakil, 1996).

Preventie van NSAID gerelateerde ulcus

NSAID's geven een verhoogd risico op een zweer en op bloeding daaruit. Hierbij zou de vermindering van prostaglandinesynthese door NSAID's een rol spelen. Met behulp van misoprostol, een prostaglandine, kan in het tekort worden voorzien. Daarnaast wordt veel gebruik gemaakt van co-medicatie met H₂-receptorantagonisten of protonpompremmers ter voorkoming van zweervorming en bloeding tijdens het gebruik van NSAID's. Tenslotte zijn nieuwe groepen NSAID's in ontwikkeling en deels al op de markt, waarvan wordt verwacht dat met instandhouding van de werkzaamheid, minder maagproblemen zal optreden.

Uitkomsten

De *werkzaamheid* van misoprostol is in twee grote gerandomiseerde studies vastgesteld. In de eerste studie is een groep geselecteerd die artrose had en buikpijn en onder andere geen ulcus (in het verleden) hadden (gehad) (Graham et al., 1988). Het risico op een ulcus van 0,3 cm of meer was in de met misoprostol behandelde groep 5,6% in 3 maanden en in de onbehandelde groep 21,7%. In een andere gerandomiseerde studie onder patiënten met reumatoïde artritis zonder ulcus in de voorafgaande 3 maanden of behandeling met medicatie voor zweren had de groep met misoprostol een risico op ernstige complicaties van 5,7/1000 in 6 maanden en de placebogroep 9,5/1000 (odds ratio 0,6 (95% BI 0,36-0,98) (Silverstein et al., 1995).

Ook de werkzaamheid van preventieve behandeling met H₂-receptorantagonisten is in enkele onderzoeken bestudeerd. Ranitidine reduceert vooral het ontstaan van zweren in de twaalfvingerige darm, maar voorkomt geen ernstige bijwerkingen zoals bloeding (Ehsanullah et al., 1988). Famotidine voorkwam zowel maag- als duodenumzweren (Taha et al., 1996). Er is een studie verschenen waaruit een beschermende werking blijkt van omeprazol op het optreden van dyspepsie of zweren bij patiënten die chronische NSAID's gebruiken (Ekstrom et al., 1996). Recent is gerandomiseerde trial uitgevoerd naar het effect van *H. pylori*-eradicatie voorafgaand aan de behandeling met NSAID's (Chan et al., 1997). Hiervan lijkt een preventieve werking uit te gaan op het optreden van zweren. Uit de studies met nieuwe NSAID's met een vermeend lager risico op zweervorming en bloeding is tot nu toe geen definitieve conclusie te trekken.

De *doeltreffendheid* in de praktijk is, voor zover bekend, niet bestudeerd in observationeel onderzoek.

Proces

De *indicatiestelling* zou in principe op basis van de trials vastgesteld kunnen worden. Hierbij werden echter diverse in- en exclusiecriteria vastgesteld. Een voorgeschiedenis van een zweer was bijvoorbeeld een uitsluitingscriterium bij een trial met misoprostol. Onduidelijk is aan wie in de praktijk wel en geen misoprostol wordt gegeven. Sommigen adviseren om dit te reserveren voor hoog-risicogroepen. Een belangrijke bijwerking is het optreden van diarree, waardoor de voordelen beperkt worden. Mede om die reden adviseert de NHG-standaard Maagklachten in eerste instantie bij klachten de NSAID te staken en voor pijnstilling terug te vallen op paracetamol. Wanneer NSAID's niet kunnen worden vermeden, wordt geadviseerd laag te doseren, NSAID's met een laag risico te kiezen, te zorgen voor maagvulling en alcohol te vermijden. Hoe de *uitvoering* is, is niet verder bestudeerd. De *therapietrouw* zal zeker van belang zijn maar is niet verder bestudeerd.

9.3 Huidige ontwikkelingen en een blik in de toekomst

De ontdekking van *Helicobacter pylori* heeft de behandeling van het ulcus drastisch veranderd. Hiermee is een oorzakelijke behandeling voor het grootste deel van de patiënten met ulcuslijden voorhanden. De behandeling heeft een grote werkzaamheid en een acceptabel bijwerkingenprofiel. De recidiefkans is hierdoor aanzienlijk verkleind en

sommigen spreken van ‘curatie’. De aandacht richt zich nu dan ook steeds meer op de behandeling van een *H. pylori* infectie als zodanig en niet alleen op de behandeling van de infectie als een ulcus is aangetoond. De prevalentie van infectie met *H. pylori* is in Nederland circa 35% en varieert enigszins in verschillende populaties (Schlemper et al., 1995; Agreus et al., 1995; Holtmann et al., 1994; Hovelius et al., 1994, Loffeld 1996). Bij de overwegingen om een *H. pylori*-infectie te behandelen speelt ook een rol dat *H. pylori* geacht wordt een etiologische factor te zijn bij het ontstaan van maagkanker (Parsonnet et al., 1996). Een andere overweging is dat verondersteld zou kunnen worden dat ook andere maagklachten zoals dyspepsie veroorzaakt worden door *H. pylori*. Er lijkt echter geen relatie te bestaan tussen dyspepsie en infectie met *H. pylori* (Agreus et al., 1995; Holtmann et al., 1994; Hovelius et al., 1994). Daarnaast is voor de eventuele keuze van de strategie om *H. pylori*-infecties te behandelen van belang dat de prevalentie van *H. pylori*-infectie een cohorteffect kent (Roosendaal et al., 1997). De prevalentie is hoger op oudere leeftijd en kinderen die recenter geboren zijn hebben een kleinere kans de infectie op te lopen. De prevalentie daalt en zal de komende jaren verder dalen. Naast de mogelijkheid om *H. pylori*-geïnfecteerden te behandelen wordt ook intensief onderzoek verricht naar een de ontwikkeling van vaccinaties tegen *H. pylori* (Michetti et al., 1996).

Voordat behandeling van geïnfecteerden plaats kan vinden zal eerst de diagnose *H. pylori*-infectie gesteld moeten worden. Hiervoor zijn verschillende diagnostische tests ontwikkeld. Als gouden standaard geldt in het algemeen onderzoek dat bij gastroscopie kan worden geïnitieerd. Van een kweek, een histologisch gekleurd biopt of een snelle ureasetest (de CLO-test) is het voldoende er één positief te vinden voor het stellen van de diagnose. Van de niet-invasieve diagnostiek heeft de C13-ureum ademtest de beste diagnostische eigenschappen, maar stuit op praktische problemen omdat hiervoor over een kostbare massaspectrometer moet worden beschikt. De serologische tests hebben eveneens goede eigenschappen, maar bij de zgn. ‘whole blood’ tests (door middel van een vingerprik) beïnvloedt de kwaliteit van uitvoering de betrouwbaarheid te sterk om het resultaat zondermeer te kunnen gebruiken.

9.3.1 Strategieën voor de eradicatie van *Helicobacter pylori*

In de volgende paragrafen worden voor Nederland toepasbare strategieën van *H. pylori*-eradicatie en hun potentiële gevolgen behandeld.

H. pylori-eradicatie bij alle patiënten die H. pylori-positief zijn tijdens endoscopie

Bij patiënten die een endoscopie ondergaan van de bovenste deel van het maag-darmkanaal doen zich (in volgorde van waarschijnlijkheid) de volgende situaties voor:

- 1 geen endoscopisch zichtbare laesie.
- 2 een goedaardige afwijking gerelateerd aan *H. pylori*.
- 3 een laesie niet gerelateerd aan *H. pylori*.
- 4 een kwaadaardige laesie.

In de tweede situatie worden nu al bipten uit maagslijmvlies genomen om de *H. pylori*-infectie aan te kunnen tonen voor een eventuele eradicatorie behandeling. In de beide laatste situaties lijkt het *H. pylori*-onderzoek klinisch irrelevant, behalve bij verdenking op een laag-gradig MALT-lymfoom.

In de bij circa 40% van alle endoscopieën voorkomende eerste situatie (meestal patiënten met dyspepsie zonder endoscopische diagnose) wordt door de meerderheid van de gastro-enterologen momenteel nog niet routinematig *H. pylori*-diagnostiek en -behandeling toegepast, hoofdzakelijk op de basis van de gecontroleerde studies die geen effect aantonen van dusdanige behandeling bij non-ulcus-dyspepsie (Talley, 1994).

Of eradicatorie-therapie bij aantonen van *H. pylori* geïndiceerd kan zijn ter preventie van toekomstige zweren of maagkanker, is de vraag. Als een dusdanige strategie toegepast wordt, kan verondersteld worden dat patiënten met klachten waarschijnlijk gemakkelijker gemotiveerd kunnen worden voor eradicatorie-behandeling dan niet-symptomatische individuen. Helaas is er slechts een klein aantal studies, waarin de prognose van endoscopisch vastgestelde dyspepsie zonder zweer is onderzocht op het risico van zweren of kanker in de maag of twaalvingerige darm. De belangrijkste werd recent gepubliceerd (Lindell et al., 1995). Van 271 patiënten met in de jaren 1980 en 1981 op nauwkeurige wijze gediagnosticeerde non-ulcus dyspepsie was na 10 jaar de cumulatieve mortaliteit 18% (gelijk aan de omgevende populatie), met 8% veroorzaakt door hart-vaatziekten, 1,5% door gastro-intestinaal kanker (geen maagkanker!), en 3% door andere kankers. Eén patiënt overleed aan een geperforeerde maagzweer en drie andere ontwikkelden niet-fatale zweren (bijna identiek met de verwachting van 4,2 zweren in de rest van de bevolking). Tijdens follow-up was bij de patiënten het gebruik van ulcus-medicatie frequent evenals de consultatie voor psychiatrische symptomen. De frequentie van *H. pylori*-positiviteit in deze studie-populatie is niet bekend. Daarom zijn conclusies betreffend de doeltreffendheid van een potentiële *H. pylori*-eradicatie onmogelijk. In het meest ongunstige geval zullen alleen ulcera bij vier (of minder) patiënten te voorkomen zijn geweest; in het beste geval had in additie een deel van de gebruikte anti-ulcus medicatie bespaard kunnen worden. In andere gepubliceerde studies is in verschillende landen de frequentie van peptische laesies in het vervolg van non-ulcus dyspepsie vergelijkbaar met de resultaten van deze Zweedse studie.

Een kosten-effectiviteits analyse over de preventie van maagkanker in Nederland door wijd verbreide *H. pylori*-eradicatie is op dit moment waarschijnlijk onmogelijk omdat het kankerrisico ten gevolge van *H. pylori* gebaseerd is op historische bevindingen in andere landen (Parsonnet et al., 1991; Eurogast Study Group, 1993; Forman et al., 1990). In de tussentijd is niet alleen de prevalentie en incidentie van *H. pylori* maar ook die van andere carcinogene factoren veranderd. In een recente publicatie hebben onderzoekers desondanks een kosten/baten analyse aangedurfd (Parsonnet et al., 1996). Onder grote aannames wordt geschat dat de kosten van een maagkankervrij jaar gewonnen door algehele *H. pylori*-eradicatie in een hoog-risico-populatie minder dan \$50.000,- bedragen. Gezien de projecties gepresenteerd door Kuipers et al. over de in de toekomst te verwachten lagere *H. pylori*-prevalentie in Nederland (Roosendaal et al., 1997) zullen de kosten in de toekomst waarschijnlijk betrekkelijk hoger liggen door het toenemend noodzakelijke onderzoek van *H. pylori*-negatieve individuen voor de beoogde eradicatorie. Misschien is zelfs al het einde in zicht van de door *H. pylori* veroorzaakte problemen (Loffeld, 1996).

Pre-endoscopische eradicaie bij alle *H. pylori*-positieve patiënten in de huisartspraktijk

De mogelijkheid *H. pylori* te eradiceren bij alle patiënten die zich in de huisartspraktijk melden met maagklachten, bij wie serologisch of ademtest onderzoek een infectie uitwijst, is onderwerp van discussie (Loffeld, 1996; Marshall 1994; Numans, 1997; Blaser, 1997).

De te gebruiken tests zijn echter nog niet werkelijk op hun betrouwbaarheid in een populatie met een lage prevalentie van *Helicobacter pylori* onderzocht. Bovendien is er geen duidelijke relatie tussen infectie met *H. pylori* en 'maagklachten'. Daarnaast doet een dergelijke interventie afbreuk aan de wens in de huisartspraktijk zo gericht mogelijk te interveniëren, dat wil zeggen alleen een behandeling in te stellen bij patiënten die daar in alle opzichten baat bij zullen hebben.

Te verwachten valt dat eradiceren van *H. pylori* zonder nadere selectie onnodig belastend is voor de meerderheid van de patiënten met maagklachten in de huisartspraktijk en onevenredig kostbaar is, omdat gebruik wordt gemaakt van kuren die bestaan uit meerdere antibiotica met ieder hun eigen specifieke bijwerkingen patroon, waarvan vooral de nieuwere (macroliden-)antibiotica kostbaar zijn.

Een bijkomend probleem blijkt resistentie tegen sommige van de toegepaste antibiotica te zijn. Met name in het buitenland heeft dit al tot grote problemen te geleid. Hierdoor daalt de doeltreffendheid van de huidige behandeling van *H. pylori*. Tenslotte is de laatste tijd discussie ontstaan over de mogelijk 'beschermende' werking van infectie met *H. pylori* tegen refluxklachten en over de mogelijkheid dat voor de te behandelen *H. pylori* gerelateerde pathologie slechts enkele stammen van de bacterie verantwoordelijk zijn (Labenz et al., 1997). Ook dit zijn argumenten tegen eradicaie van *H. pylori* bij iedere patiënt met maagklachten en een *H. pylori* infectie en onderschrijven de noodzaak te streven naar gerichtere behandeling ervan.

Ondanks bovengenoemde bezwaren lijkt de mogelijkheid een infectie met *H. pylori* op te sporen zonder een kostbare en belastende gastroscopie voor de huisartspraktijk dusdanig aantrekkelijk, dat moet worden gezocht naar mogelijkheden zo kosten-effectief mogelijk gebruik te maken van testen op *H. pylori*. Het is aannemelijk dat een selectie-strategie die leidt tot toename van zowel de prevalentie van *H. pylori*-infectie als de kans op aanwezigheid van een ulcus bij de niet-invasief te onderzoeken patiënten, uiteindelijk het meest zinvol zal blijken. Het lijkt waarschijnlijk dat serologisch onderzoek, na selectie op voorgeschiedenis, eerdere behandelingen en aard van de klachten, verantwoord kan worden gebruikt om te beslissen of gastroscopie moet worden aangevraagd of dat zonder problemen kan worden behandeld. De determinanten die bepalen bij wie die strategie optimaal kosten-effectief is, moeten echter nog in empirisch onderzoek in de huisartspraktijk nader worden vastgesteld.

H. pylori-screening in grote bevolkingsgroepen en behandeling of vaccinatie ter preventie van *H. pylori* gerelateerde pathologie

Tegenwoordig is circa 35% van de Nederlandse bevolking *H. pylori*-positief bij serologische screening met een IgG-test (Loffeld et al., 1990; 1996). De prevalentie is hoger

onder personen uit oudere leeftijdscohorten. Jongere generaties zijn dus minder geïnfecteerd en door natuurlijk verloop neemt de prevalentie van infectie met *H. pylori* in de Nederlandse bevolking af. Ook als een actuele *H. pylori* infectie door middel van screening tegen lage kosten en zonder ernstige logistieke nadelen non-invasief aangetoond zou kunnen worden, blijft onduidelijk wie van de geïnfecteerden op het moment van screening een peptisch ulcus heeft of er in de toekomst een zal ontwikkelen.

In een populatie met lage prevalentie van actuele *H. pylori*-infectie (en hieraan verbonden pathologie) zal primaire preventie van *H. pylori*-geassocieerde aandoeningen met de tegenwoordig beschikbare middelen ineffectief en daarmee duur zijn. In gebieden met hoge prevalentie van *H. pylori*-infectie en geassocieerde pathologie wordt een dusdanige activiteit mogelijk lonend. Theoretisch zal door in tijd en regio geconcentreerde acties tegen de *H. pylori*-infectie het ulcuslijden aanmerkelijk teruggedrongen kunnen worden. Bij acties die niet in tijd en regio geconcentreerd zijn neemt het risico op resistentieontwikkeling van *H. pylori*-stammen waarschijnlijk toe.

Studies met bevolkingsgerichte medicamenteuze *H. pylori*-eradicatie worden tegenwoordig ondermeer in Zuid-Amerika uitgevoerd (Munoz et al., 1993). De resultaten van deze beperkte campagnes zijn niet bemoedigend wegens logistieke problemen. Studies naar de preventie van het maagkanker zullen zeer moeizaam worden. Een placebo-gecontroleerde studie in een populatie van voldoende grootte is waarschijnlijk onmogelijk. Verder veranderen in de loop van de noodzakelijke studieperiode waarschijnlijk gelijktijdig vele andere factoren, die maagkanker kunnen veroorzaken zoals dieet, intoxicaties, etc.

Speculaties over de werkzaamheid en de mogelijke effecten van vaccinaties tegen de *H. pylori*-infectie zijn op dit moment volledig prematuur, omdat humaan-farmacologische studies nog in een zeer vroege fase verkeren. Ook een toekomstige vaccinatie-mogelijkheid in de kinderjaren zal waarschijnlijk vooral in gebieden met hoge infectiegraad lonend worden. Ook hierbij moet rekening worden gehouden met een mogelijke spontane daling van de prevalentie van *H. pylori*-infectie.

Naast de boven besproken ontwikkeling van een strategie voor de gerichte eradicatie van *H. pylori* bij patiënten 'at risk' voor het ontwikkelen van aan *H. pylori* gerelateerde pathologie, zijn nog andere ontwikkelingen van belang. Een andere belangrijke oorzaak van een ulcus is namelijk het gebruik van ASA/NSAID's. Door relatieve vermindering van het aantal *H. pylori* gerelateerde ulcera wanneer deze de komende jaren gericht worden behandeld, zal het aandeel van de NSAID-gerelateerde ulcera relatief toenemen. Door de ontwikkeling van selectieve enzymremmers (cyclo-oxygenase-remmers) zou het risico op bijwerkingen minder kunnen zijn en kan ook die oorzaak van peptische ulceratie relatief minder gaan optreden. Mogelijk dat *H. pylori*-eradicatie voorafgaand aan de behandeling met NSAID's een rol gaat spelen om het optreden van zweren tijdens behandeling met NSAID's te voorkomen.

9.4 Beschouwing

Het lijkt momenteel niet aangewezen om de delay van patiënten voor het zoeken van *contact met de huisarts* in verband met maagklachten te verminderen, ondanks het geringe inzicht in de gevolgen van deze delay. Screening op een zweer door middel van

gastroscopie bij iedere patiënt met maagklachten is niet aangewezen. Mogelijk dat in de toekomst de mogelijkheid benut zal worden om *H. pylori*-infecties op te sporen in de algemene bevolking en te behandelen maar er zijn onvoldoende aanwijzingen dat dit kosten-effectief is ten opzichte van de toekomstige spontane ontwikkeling van de prevalentie en andere mogelijke strategieën van preventie, opsporing en behandeling.

De huisarts speelt een belangrijke *diagnostische* rol bij het tijdig ontdekken van een zweer. Momenteel kan in kwantitatieve zin niet beoordeeld worden hoe goed dit proces verloopt. Er zijn aanwijzingen dat dit redelijk tot goed verloopt maar er is grote variatie tussen huisartsen onderling. Het verschil in uitkomsten tussen verschillende strategieën en de opbrengst van het strak volgen van de NHG-standaard is niet duidelijk. De NHG-standaard is weliswaar gebaseerd op huidige wetenschappelijke inzichten maar bevat vele elementen die op basis van consensus tot stand zijn gekomen. De exactere waarde van de standaard wordt vastgesteld in enkele trials waarbij wordt vergeleken met diverse andere strategieën.

De *indicatiecriteria* voor de behandeling van zweren van de maag en twaalfvingerige darm met zuurremmende middelen is aan het veranderen. Bestaande gegevens over de kwaliteit van de indicatiestelling en uitvoering lijken dus niet meer van toepassing. Er waren uit buitenlands onderzoek namelijk aanwijzingen voor een inadequaat gebruik van deze middelen.

De huidige state-of-the-art behandeling van zweren van de twaalfvingerige darm is behandeling voor de eradicatie van *H. pylori*, zonder dat de infectie nog apart wordt aangetoond. Bij *H. pylori*-negatieve patiënten (bij wie de klachten en de zweer dus niet reageren op eradicatie van *H. pylori*) wordt voor sterke zuurremming en alleen in enkele gevallen en bij complicaties voor operatie gekozen. De behandelingswijze bij maagzweren is soortgelijk, waarbij echter de infectie met *H. pylori* primair expliciet moet worden aangetoond omdat de associatie van de zweer met *H. pylori* infectie in dit geval minder sterk is. Hierbij moet ook het risico van synchrone en metachrone maligniteiten in acht worden genomen. De recente geneesmiddelenkeuze(s) voor de *H. pylori*-eradicatie zijn o.a. in een Europese consensus weergegeven (Malfertheiner et al., 1997). Zij bestaan uit een protonpompremmer met twee antibiotica. Intussen zijn er ook vergelijkbare resultaten getoond met ranitidine-bismuth en twee antibiotica.

De preventie van NSAID-geïnduceerde zweren en complicaties met behulp van Misoprostol is bewezen effectief. Wie hiervoor bij uitstek in aanmerking moeten komen is nog niet duidelijk, mogelijk alleen hoog-risicogroepen, maar de indicatie moet worden afgewogen tegen de bijwerkingen van Misoprostol en tegen de alternatieven waardoor het risico op complicaties verminderd zoals geen NSAID, paracetamol in plaats van NSAID, een lagere dosering NSAID. Een mogelijk winst zijn nieuwe selectieve cyclooxygenaseremmers. Ook de bevinding dat *H. pylori*-eradicatie voorafgaand aan NSAID-behandeling zweren lijkt te voorkomen biedt nieuwe perspectieven.

De behandeling van een *H. pylori*-infectie bij een aangetoonde zweer is dus state-of-the-art en wordt naar verwachting door alle gastro-enterologen, gastro-enterologisch geëngageerde specialisten en ook door huisartsen uitgevoerd. Hoe de diagnostiek en behandeling in de 'gemiddelde' huisartspraktijk verloopt is echter niet volledig duidelijk. Van bijzonder belang voor het behalen van optimale gezondheidswinst bij deze behandeling is de *therapietrouw*.

In de nabije toekomst zal duidelijk moeten worden welke strategie voor de bestrijding van *H. pylori*-infectie het meest kosten-effectief zal zijn. Hiervoor zal nog veel aanvullend onderzoek en informatie over de praktijk nodig zijn.

Tot slot worden hierna volgend nog enkele aanbevelingen gegeven voor verder wetenschappelijk onderzoek, voor verbeteringen in de zorg die extra gezondheidswinst kunnen opleveren en voor verbetering in de informatievoorziening.

Aanbevelingen voor wetenschappelijk onderzoek

- experimenteren met nieuwe strategieën voor behandeling van maagklachten. Dit moet in dit *H. pylori*-tijdperk worden voorbehouden aan settings waaraan ook wetenschappelijk onderzoek is verbonden. Daarmee wordt voorkomen, dat in consensus opgestelde protocollen te vroeg worden gepasseerd door andere benaderingswijzen, waarvan de doeltreffendheid nog moet worden vastgesteld. Hierbij hoort ook dat betrouwbare non-invasieve tests voor het aantonen van actuele *H. pylori*-infectie voorlopig uitsluitend voor wetenschappelijk onderzoek wordt voorbehouden.
- wetenschappelijke onderzoek naar de tegenwoordige en toekomstige prevalentie van de *H. pylori*-infectie in Nederland en de besmettingswegen van de bacterie. Hierbij past een scenariostudie van de verschillende strategieën voor de bestrijding van *H. pylori*-infectie met medenemen van kosten, effecten en spontane ontwikkelingen van het verloop van de prevalentie in de tijd.
- in kosten-effectiviteits studies van radiologisch en endoscopisch onderzoek bij zweren werkelijke kostprijzen gebruiken en niet alleen de tegenwoordige kostprijs binnen een historisch gegroeide vergoedingssystematiek.
- gerandomiseerd onderzoek naar het effect van *H. pylori*-eradicatie voorafgaand aan de behandeling met NSAID's op het optreden van zweren.

Aanbevelingen voor verbetering van de zorg

- een protocollaire benadering van de omschreven problematiek. Dit zal naar verwachting tot een grotere kosten/effectiviteit leiden. In het geval van zweren van de maag en twaalfvingerige darm is het van belang dat niet alleen huisartsen de in hun vakgebied vigerende richtlijnen kennen, maar dat deze ook door specialisten worden gekend en in grote lijnen onderschreven.
- nascholing en deskundigheidsbevordering om huisartsen vertrouwd te maken met de nieuwe inzichten omtrent etiologie en behandeling van zweren van de maag en twaalfvingerige darm. Daarbij is de meest actuele versie van de NHG-standaard maagklachten de meest voor de hand liggende leidraad.
- het toegankelijk maken van gastroscopie voor de huisarts in gebieden waar dat nog niet is gebeurd.
- het onder de aandacht brengen van de non-*H. pylori* oorzaken van het ulcuslijden (zoals roken en NSAID's) bij de algemene bevolking, patiënten en zorgverleners.
- het strikter indiceren van ASA en NSAID's.

- het volgen van een protocollair beleid in de specialistenpraktijk voor de differentiaal-diagnose tussen functionele dyspepsie en ulcuslijden, zoals beschreven in de NHG-standaard, om onnodige empirische behandeling van non-ulcus patiënten te beperken.
- het alert blijven op maagkanker, ook bij dalende frequentie van de *H. pylori*-infectie, omdat een niet te verwaarlozen deel van maagkankers hoogst waarschijnlijk niet *H. pylori* gerelateerd is.

Aanbevelingen voor verbetering van de informatievoorziening

- het verbeteren van de informatievoorziening door de follow-up van patiënten na de eerste presentatie bij de huisarts mogelijk te maken en door in de registratie klachten, de verkregen behandeling en het resultaat hiervan op te nemen. Hiermee is de ontwikkeling in de kwaliteit van de zorg te volgen. Een aanvulling op de registraties in de huisartsenpraktijk is de monitoring van patiënten die met een ernstige complicaties in het ziekenhuis worden opgenomen. Ook dit kan inzicht geven in de ontwikkeling in de kwaliteit van zorg.

Literatuur

- Adang RP, Vismans FJFE, Talmon JL, Hasman A, Ambergen AW, Stockbrugger RW. The diagnostic outcome of upper gastrointestinal endoscopy: are referral source and patient age determining factors? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 329-335.
- Armstrong D, Blum AL, Arnold R, et al. Ruder: A prospective, two-year, multicenter study of risk factors for duodenal ulcer relapse during maintenance therapy with ranitidine. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1425-1433.
- Agreus L, Engstrand L, Svaerdsudd K, Nyren O, Tibblin G. *Helicobacter pylori* seropositivity among Swedish adults with and without abdominal symptoms. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 752-757.
- Blaser M. Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal: should all be eliminated? *Lancet*; 349: 1020-1022.
- Boer WA de. *Helicobacter pylori*. Studies on epidemiology, diagnosis and therapy [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1996.
- Boyd EJ, Wilson JA, Wormsley KG. Effects of treatment compliance and overnight gastric secretion on outcome of maintenance therapy of duodenal ulcer with ranitidine. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 193-200.
- Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology* 1990; 99: 345-351.
- Chan FKL, Sung JY, Chung SCS, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350: 975-979.
- Colin-Jones DG, Bloom B, Bodemar G et al. Management of dyspepsia: Report of a Working Party. *Lancet* 1988; i: 576-579.
- Cutler AF, Schubert TT. Patient factors affecting *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 505-509.
- Di-Mario F, Battaglia G, Leandro G, Grasso G, Vianello F, Vigneri S. Short-term treatment of gastric ulcer. A meta-analytical evaluation of blind trials. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1108-1131.
- Ehsanullah RS, Page MC, Tildesley G, Wood JR. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs; Controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1988; 297: 1017-1021.
- Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, et al.. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy: a Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 753-758.

- Eriksson S, Langstrom G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J. Omeprazole and H2-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 467-475.
- Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; i: 1359-1362.
- Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, Bloom BS. Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 260-268.
- Forman D, Sitas F, Newell DG, et al. Geographic association between *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990; 46: 608-611.
- Freston JW. H2-receptor antagonist and duodenal ulcer recurrence: analysis of efficacy and commentary on safety, costs, and patient selection. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1242-1249.
- Gerritsma JGM, Smal JA. De werkwijze van huisarts en internist (Proefschrift). Utrecht: Universiteit Utrecht, 1982.
- Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1988; iii: 1277-1280.
- Graham DY, Ginger ML, Klein PD, Evans DG, Evans DJ, Saeed ZA, Malaty HM. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992a; 116: 705-708.
- Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, Alpert LC, Genta RM. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992b; 102: 493-496.
- Holtmann G, Goebell H, Holtmann M, Talley NJ. Dyspepsia in healthy blood donors. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1090-1098.
- Hovelius B, Andersson SI, Hagander B, et al. Dyspepsia in general practice: history and symptoms in relation to *Helicobacter pylori* serum antibodies. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 506-510.
- Howden CW, Jones DB, Peace KE, Burget DW, Hunt RW. The treatment of gastric ulcer with anti-secretory drugs. Relationship of pharmacological effect to healing rates. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 619-624.
- Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ* 1989; 298: 30-32.
- Lai JYL, Boer WA de, Driessen WMM, Geuskens LM. Long-term follow-up after cure of *Helicobacter pylori* infection with 4 days of quadruple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 645-650.
- Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442-1447.
- Lindell GH, Celebioglu F, Graffner HO. Non-ulcer dyspepsia in the long-term perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 829-833.
- Loffeld RJ, Stobberingh E, Flendrig JA, Arends JW. The prevalence of anti-Campylobacter pyloriantibodies in patients and healthy blood donors. *J Med Microbiol* 1990; 32: 105-109.
- Loffeld RJ. De infectie met *Helicobacter pylori*, het einde in zicht? *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 2440-2441.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Horain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht consensus report. *Eur J Gastro-entrol Hepatol* 1997; 9: 1-2.
- Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (Suppl. 8): S116-128.
- Michetti P, Wadstrom T, Kraehenbuhl JP, Lee A, Kreiss C, Blum AL. Frontiers in *Helicobacter pylori* research: pathogenesis, host response, vaccine development and new therapeutic approaches. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 717-722.
- Munoz N, Vivas J, Buiatti E, et al. Chemoprevention trial of precancerous lesion of the stomach in Venezuela (Abstract). *Eur J Cancer Prevention* 1993; 2: 5.
- Norris CM, McManus PV, Petty D, Kay EA. A drug usage review of omeprazole. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17: 369-372.
- Numans ME, Melker RA de. Gastroscopie op verzoek van de huisarts, resultaten van de eerste analyses. *Huisarts en Wetenschap* 1990; 33: 174-178.
- Numans ME. Gastroscopie op verzoek van de huisarts, determinanten van relevante uitslagen (Proefschrift). Utrecht: Universiteit Utrecht, 1992.
- Numans ME, Graaf Y van der, Wit NJ de, Touw-Otten FWMM, Melker RA de. How much ulcer is ulcer-like? Diagnostic determinants of peptic ulcer in open access gastroscopy. *Family Practice* 1994; 11: 382-388.
- Numans ME, Wit NJ de, Geerdes RHM et al. NHG-standaard maagklachten (eerste herziening). *Huisarts en Wetenschap* 1996; 12: 565-577.
- Numans ME, Quartero AO. *Helicobacter pylori* infection [Letter]. *Lancet* 1997; 349: 879.
- Palmer RH, Frank WO, Karlstadt R. Maintenance therapy of duodenal ulcer with H2-receptor antagonists. A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 283-294.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131.

- Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996; 348: 150-154.
- Read L, Pass TM, Komaroff AL. Diagnosis and treatment of dyspepsia, a cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1982; 2: 415-438.
- Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, et al. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (*in print*).
- Schlemper RJ, Werf SDJ van der, Vandenbroucke JP, Biemond I, Lamers CBHW. Sero-epidemiology of gastritis in Japanese and Dutch working populations: evidence for the development of atrophic gastritis that is not related to *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995; 37: 199-204
- Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastro-intestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Int Med* 1995; 123: 241-249.
- Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1435-1439.
- Talley NJ. A critique of therapeutic trials in *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994; 106: 1174-1183.
- Vakil N, Fennerty MB. Cost-effectiveness of treatment regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 239-245.
- Veenendaal RA, Berge Henegouwen GP van. Recente inzichten over diagnostiek en behandeling van *Helicobacter pylori*-infecties. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 2469-2472.
- Warndorff DK, Knotnerus JA, Huijnen LG, Starman R. How well do general practitioners manage dyspepsia. *J R Coll Gen Pract* 1989; 39: 499-502.
- Wit NJ de. Gastroscopie op verzoek van de huisarts, gevolgen voor diagnostisch en therapeutisch beleid (Proefschrift). Utrecht: Universiteit Utrecht, 1992.

10 ARTROSE VAN DE HEUP EN KNIE

J.S.A.G. Schouten, S.J. van der Linden

10.1 Inleiding

In dit hoofdstuk, dat een samenvatting is van een uitgebreider achtergrondrapport (Schouten & Van der Linden, 1997), komen alleen de knie- en heupartrose aan de orde. Op basis van huisartsenregistraties is geschat dat in 1994 in Nederland 180.800 personen artrose van de heup hadden en 295.600 personen artrose van de knie (zie *thema-rapport I, deel B2, paragraaf 13.2*). In dat jaar kregen naar schatting 29.000 personen artrose van de heup en 46.600 artrose van de knie. Bij ongeveer 40% van de patiënten met perifere artrose (artrose in de ledematen) die de huisarts bezoeken vond een verwijzing naar de fysiotherapeut plaats in de daarop volgende vier jaar (Miedema, 1995). In 1992 werden naar schatting 14.000 heupvervangende operaties en 3600 knie-vervangende operaties uitgevoerd door de orthopedisch chirurgen (SIG, 1993). In 1993 werden naar schatting 6300 patiënten met knie- of heupartrose door de reumatologen gezien (Miedema, 1996).

Verlies van kraakbeen is bij artrose het centrale pathogenetische kenmerk. Overgewicht is een ongunstige prognostische factor voor kraakbeenverlies en kniepijn. In het beloop van de ziekte kunnen pijn, bewegingsbeperking, instabiliteit van het gewricht en spierkrachtvermindering optreden. Ten gevolge hiervan ontstaan functionele beperkingen. Psychische factoren kunnen bijdragen aan de pijnperceptie en functionele beperkingen. De klachten wisselen aanvankelijk in ernst, later kan de pijn continu en ook 's nachts aanwezig zijn. Dit eindstadium treedt niet bij iedereen op.

Verschillende zorginterventies worden bij artrose toegepast. De keuze voor de te bespreken zorginterventies is gebaseerd op recent gepubliceerde richtlijnen voor de behandeling van artrose (Hochberg et al., 1995a; Hochberg et al., 1995b; Joint working group of the British Society for Rheumatology and the research unit of the Royal College of Physicians, 1993) en omvat de volgende zorginterventies: (psycho-)educatieve interventies, medicamenteuze interventies (niet-steroidale ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's), analgetica zoals paracetamol en in het gewricht ingespoten corticosteroiden; paramedische interventies (fysiotherapie en ergotherapie) en chirurgische interventies (arthroscopische interventies of spoelen van het gewricht, osteotomie en gewrichtsvervangning).

De literatuursearch voor de werkzaamheid is met name gedaan in MEDLINE. De literatuur over de werkzaamheid werd beoordeeld aan de hand van de artikelen van Oxman et al. (Oxman et al., 1994) en Guyatt et al. (Guyatt et al., 1993). De literatuur over doeltreffendheid is gezocht door 'outcome'-studies te zoeken. Studies over het proces van zorg is onder verschillende zoektermen zoals 'medical audit' en 'quality of health care' gezocht. Nederlandse literatuur is gezocht door te zoeken op namen van de universiteitssteden en 'Netherlands'. Ook een aantal Nederlandse bronnen zijn bestudeerd en enkele Nederlandse organisaties zijn geconsulteerd. Alleen de (zorginterventies voor) artrose van de heup en knie worden in dit hoofdstuk besproken.

10.2 Beoordeling van uitkomsten en proces

10.2.1 Contact met de gezondheidszorg

Het bevorderen van het contact met de zorg in het asymptomatische stadium (wanneer er nog geen klachten zijn) zal geen gezondheidswinst opleveren. Het beloop in deze fase en de prognostische factoren hiervan zijn vrijwel onbekend en interventies zijn in dit stadium niet toegepast. Mogelijk is vermindering van overgewicht hierbij wel van belang, maar de werkzaamheid hiervan op het beloop is onbekend. Dit rechtvaardigt echter nog geen vroege opsporing. Daarnaast is vermindering van overgewicht ook onderdeel van algemene preventie maatregelen.

In de symptomatische fase zal er veelal sprake zijn van patiëntdelay. Onduidelijk is op welk moment de patiënt precies contact zoekt met de gezondheidszorg. Overigens blijkt uit buitenlands en Nederlands onderzoek dat patiënten met een ernstigere artrose, of patiënten die voldoen aan specifieke diagnostische criteria of die een indicatie voor gewrichtsvervangende operatie hebben, vrijwel allemaal bij de huisarts zijn geweest (Hopman, 1994).

Van belang bij de vraag of de delay verkleind moet worden is verder dat een gebruikelijke interventie zoals pijnstillers ook zonder contact met de gezondheidszorg goed verkrijgbaar is.

Concluderend is er thans geen gezondheidswinst te behalen door vroege opsporing van artrose. Onduidelijk is hoe groot de patiëntdelay is, maar het lijkt niet waarschijnlijk dat verkleining ervan gezondheidswinst oplevert. In de vroege fase is de belangrijkste interventie, pijnstillers, ook zonder contact met de gezondheidszorg verkrijgbaar. In het stadium dat een chirurgische interventies nodig is, is de patiënt al in contact met de gezondheidszorg geweest.

10.2.2 Diagnostiek

Lichamelijk onderzoek en anamnese hebben een belangrijke waarde bij het stellen van de klinische diagnose artrose, maar zijn niet perfect. Een röntgenfoto wordt over het algemeen gehanteerd om de diagnose te bevestigen, maar ook bij een afwijkende foto hoeft de pijn niet het gevolg te zijn van het artrotische proces. De relatie tussen klachten en een afwijkende foto is verre van perfect. Bij klachten is niet altijd een afwijking op de foto te zien en omgekeerd. Als de diagnose door de huisarts is gesteld dan blijkt in circa 80% van de gevallen ook een röntgenfoto te zijn gemaakt (Schellevis et al., 1993).

Onduidelijk is hoe vaak de diagnose wordt gemist. In ieder geval lijkt de diagnose uiteindelijk niet gemist te worden in een verder gevorderd stadium. In een kleine studie onder personen met ernstige radiologische artrose in de algemene bevolking blijkt namelijk dat de huisarts of specialist altijd de diagnose artrose heeft gesteld (Hopman, 1994). In Spaans onderzoek is echter bij circa 50% de diagnose artrose gemist, maar dit betreft de patiënten die *verwezen* waren naar een reumatoloog (Bolumar et al., 1994). Onzekerheid over de diagnose kan daarbij een rol hebben gespeeld. Waarschijnlijk

wordt de diagnose uiteindelijk wel gesteld maar, onduidelijk is hoe groot de delay is in het stellen van de diagnose.

De vraag is of een delay in het stellen van de diagnose consequenties heeft waardoor niet de maximale gezondheidswinst behaald wordt. Hiervoor geldt eenzelfde redenering als bij de paragraaf over ‘contact met de gezondheidszorg’. In het relatief vroege stadium van artrose zijn de noodzakelijke therapeutische mogelijkheden beperkt tot pijnstillers, voorlichting (psycho-educatieve interventies) en oefentherapie. Pijnstillers zijn echter goed verkrijgbaar zonder recept dus hier is naar verwachting geen winst van te verwachten, tenzij er ondergebruik is zoals een te lage dosering paracetamol. De voorlichting zoals over gewichtsvermindering, belasting van de gewrichten of zelfmanagement zou mogelijk een effect op uitkomsten kunnen hebben maar er is niet onderzocht hoe groot dit effect is in een vroeg stadium. Oefentherapie zou passend kunnen zijn maar in welk stadium dit met name toegepast moet worden is niet bekend.

Wat wel belangrijk kan zijn, zijn de differentiaal diagnostische overwegingen, waarbij het ten onrechte krijgen van de diagnose artrose negatieve consequenties heeft. In Spaans onderzoek van *verwezen* patiënten kwam de reumatoloog in 36 van de 122 patiënten verwezen met als diagnose artrose tot het oordeel dat het in feite weke delen reuma was (Bolumar et al., 1994). Ook werd bij 7% van de patiënten de diagnose inflammatoire reumatische ziekte gesteld. Dit heeft therapeutische consequenties omdat hier specifieke adviezen en behandelingen voor gelden. Anderzijds is denkbaar dat de aandoening een gunstig natuurlijk beloop heeft, zoals bij weke delen reuma of dat de diagnose in een latere fase alsnog wordt gesteld zodat het gezondheidsverlies beperkt is. Het is belangrijk dat in ieder geval de diagnose reumatoïde artritis (RA) niet wordt gemist, aangezien volgens de huidige inzichten met vroege behandeling gewrichtsschade beperkt kan worden. Daar staat tegenover dat dit probleem voor knie- en/of heupklachten minder groot is omdat bij RA meestal (ook) andere gewrichten zijn aangedaan.

Concluderend lijkt er geen gezondheidswinst te behalen door het beter of eerder stellen van de diagnose, tenzij er sprake is van ondergebruik van niet op recept verkregen pijnstillers. Mogelijk is er winst te behalen door betere differentiaal diagnostiek. Informatie over de kwaliteit van de (differentiaal) diagnostiek in een ongeselecteerde Nederlandse populatie patiënten werd niet gevonden.

10.2.3. Zorginterventies

De zorginterventies die besproken worden zijn te onderscheiden in vier categorieën: psycho-educatieve interventies; medicamenteuze interventies (niet-steroidale ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's), analgetica zoals paracetamol en in het gewricht ingespoten corticosteroiden); paramedische interventies (fysiotherapie en ergotherapie) en chirurgische interventies (arthroscopische interventies of spoelen van het gewricht, osteotomie en gewrichtsvervangings). De zorginterventies zullen in deze volgorde besproken worden. De resultaten staan samengevat in *tabel 10.1* en *10.2*.

Tabel 10.1: Uitkomsten waarop de betreffende interventie voor knie- of heupartrose een effect heeft met weergave van de mate van 'evidence' (Ev) en de optimale effectgrootte (Ef).

	Kraakbeenverlies minder	Pijn minder	Functionele beperkingen minder
Psycho-educatieve interventies ^a		Ev ^b : + Ef ^c : +	Ev: + Ef: +/-
NSAID	Ev: +/- Ef: ?	Ev: + Ef: +	
Paracetamol		Ev: + Ef: +	
Lokaal capsaïcine		Ev: + Ef: +	
Corticosteroiden in het gewricht	Ev: ? Ef: ?	Ev: +/- Ef: +/-	
Fysiotherapie		Ev: +/- Ef: +	Ev: +/- Ef: +
Ergotherapie			Ev: - Ef: ?
Arthroscopie, spoelen		Ev: +/- Ef: ?	
Osteotomie	Ev: ? Ef: ?	Ev: ? Ef: ?	
Gewrichts-vervanging		Ev: + Ef: ++	Ev: + Ef: ++

a) ook een effect op depressie.

b) Ev: mate van evidence waarbij: + = gerandomiseerd onderzoek, goede meta-analyse op basis van trials of observationeel onderzoek met groot overtuigend klinisch effect; +/- = trials met tegenstrijdige resultaten of twijfels aan kwaliteit van studies; ? = geen gerandomiseerd onderzoek; - = niet onderzocht.

c) Ef: grootte van het effect waarbij: ++ = groot effect; + = redelijk groot effect; +/- = gering of kortdurend effect; ? = onduidelijkheid over de grootte van het effect.

Tabel 10.2: Aspecten van zorg waarbij verbetering ervan voor een zorginterventie kan leiden tot gezondheidswinst bij patiënten met artrose.

	Indicatiestelling	Kwaliteit van de uitvoering	Therapietrouw patiënt
Psycho-educatieve interventies	+ ^a	? ^b	?
NSAID	?	+	?
Paracetamol	+	- ^c	?
Lokaal Capsaicine	+	?	?
Corticosteroiden in het gewricht	?	+	n.v.t. ^d
Fysio-therapie	?	+	+
Ergo-therapie	?	?	?
Arthroscopie, spoelen	?	?	?
Osteotomie	?	?	?
Gewrichts-vervanging	?	+	?

a) + = positief effect te verwachten.

b) ? = geen oordeel mogelijk.

c) - = geen effect te verwachten.

d) n.v.t. = niet van toepassing.

Psycho-educatieve interventies

Het belang van psycho-educatieve interventies is gebaseerd op theoretische inzichten op het terrein van de psychologie en gezondheidsvoorlichting. Daarnaast zijn er relaties beschreven tussen psychologische kenmerken en klachten bij patiënten met artrose.

Twee vormen worden onderscheiden: zelf-managementprogramma's en cognitieve-gedragstherapeutische interventies. Bij de eerste vorm wordt aandacht besteed aan informatie over de ziekte en ondersteuning in het leren en toepassen van nieuwe activiteiten zoals oefenen, ontspannen en 'energiebesparend' handelen en nieuwe vaardigheden zoals assertief omgaan met hulpverleners en familie, tijdmanagement en problemen oplossen. Daarnaast is aandacht voor 'eigen-effectiviteit'. Groepsinteractie met lotgenoten speelt hierbij een belangrijke rol. De tweede methode bestaat uit educatie over pijntheorie, aanleren van nieuwe vaardigheden zoals ontspanning en cognitieve technieken en het bevorderen van het toepassen hiervan in het dagelijks leven. Verschillende doelen van psycho-educatieve interventies kunnen worden onderscheiden waarvan het verminderen van klachten (pijn, beperkingen en depressie) er een is.

Uitkomsten

De *werkzaamheid* is in diverse studie bij patiënten met reumatische aandoeningen, waaronder artrose onderzocht. Hierover zijn twee 'systematische' overzichtsartikelen en twee meta-analysen verschenen en er is een meta-analyse over meerdere chronische ziekten verschenen (Mullen et al., 1987; Lorig et al., 1987; Hirano et al., 1994; Schrammer, 1994; Hawley, 1995). Deze reviews zijn van wisselende kwaliteit, waarvan een enkele beter voldoet aan de criteria van Oxman et al. voor de beoordeling van een overzichtsartikel (Oxman et al., 1994). Een beperking is soms dat geen onderscheid wordt gemaakt tussen artrose en artritis. Belangrijke artikelen zijn naar verwachting in de overzichtsartikelen niet gemist. Alle reviews/meta-analyses komen tot het oordeel dat er een positief effect is op pijn, depressie en mogelijk ook (in mindere mate) op functionele beperkingen. Gebaseerd op een meta-analyse bij patiënten met artrose zal naar schatting de pijn met 10-20% verminderen ten opzichte van de controle groep en de klachten van depressie met 15-25% (Hawley, 1995).

Een buitenlandse studie naar de *doeltreffendheid* ('outcome'-studie) is bekend (Lorig & Holman, 1993). Op drie lokaties waar een zelf-management-cursus werd gegeven werd gemeten met dezelfde meetinstrumenten als in de trials. De resultaten verschilden per geografische lokatie, maar de auteurs concluderen dat de doeltreffendheid vergelijkbaar is met de werkzaamheid.

Proces

De exacte *indicatiestelling* is niet af te leiden uit een directe kwantitatieve vergelijking tussen studies in de besproken meta-analysen. Wel is er een aanwijzing dat de werkzaamheid afhankelijk lijkt te zijn van de diagnose, met voor artrose een grotere werkzaamheid in vergelijking met reumatoïde artritis. De invloed van ernst van de ziekte en klachten, comorbiditeit of co-interventies zoals gewrichtsvervangende operaties zijn niet bestudeerd. Over het algemeen hadden de deelnemers aan de interventies een hogere opleiding dan gemiddeld. De gevonden werkzaamheid lijkt dan ook meer op deze

groep van toepassing en er blijft onzekerheid over de vraag of de werkzaamheid even groot zal zijn bij personen met een lagere opleiding.

Uit Amerikaans onderzoek blijkt er wel behoefte te zijn aan dergelijke interventies. De indicatie voor deze interventies wordt in Nederland waarschijnlijk niet gesteld, de interventie wordt naar verwachting niet of beperkt toegepast in de vorm zoals omschreven in de trials. Wel wordt er door Nederlandse huisartsen expliciet voorlichting gegeven bij circa 50% van de patiënten, maar dit heeft niet de omvang en vorm zoals in de trials (De Bock et al., 1992). Deze voorlichting van de huisartsen gaat grotendeels over de ziekte, oorzaak en beloop, en in circa 17% van de gevallen over leefregels (De Bock et al., 1992). In een Amerikaanse studie heeft maar de helft informatie gekregen over het doen van oefeningen en in een beperkt aantal verdere instructie en begeleiding (Dexter, 1992). Ook fysiotherapeuten geven waarschijnlijk in beperkte mate expliciet instructies over oefeningen of advies over leefregels.

De interventies zoals omschreven in de trials worden in Nederland dus naar verwachting niet of beperkt toegepast. Een vergelijking van de *uitvoering* in de praktijk met de uitvoering zoals die zou moeten zijn, is dus niet mogelijk. Wel moet gesteld worden dat er grote diversiteit is tussen de trials waardoor het moeilijk is de werkzame componenten en belangrijke uitvoeringsaspecten te ontdekken.

De *therapietrouw* speelt bij deze interventies een belangrijke rol. De interventies hebben in wisselende mate ook tot doel gehad de terapietrouw te bevorderen. In welke mate therapie-ontrouw een rol speelt in het bepalen van het effect in de praktijk is niet duidelijk. Wel moet terapietrouw bij reuma-patiënten bezien worden vanuit de optiek zoals geschetst in een review 'Rather than prescribing a treatment program which must be followed rigidly, the arthritis patient must be helped to make appropriate decisions related to disease activity' (Lorig, 1987).

Conclusie

Alle reviews en meta-analyses laten over het algemeen een positief effect zien van psycho-educatieve interventies op met name pijn en depressie. Een effect op vermindering van beperkingen is niet geheel eenduidig, maar mogelijk is er een klein effect. De grootte van het effect voor pijn is ongeveer 10-20% vermindering in ernst ten opzichte van de controle groep en voor depressie 15-25% vermindering in ernst. Er kan gezondheidswinst behaald worden met het toepassen van deze psycho-educatieve interventies in Nederland. Er is nog onzekerheid over de indicatiestelling, over de beste uitvoering en de grootte van de doeltreffendheid in Nederland.

NSAID's en paracetamol

Pijnstillers als NSAID's hebben een effect door invloed op de vorming van prostaglandines die een oorzaak van de pijn zijn.

Uitkomsten

De *werkzaamheid* van NSAID's is in meerdere trials vastgesteld en recent samengevat in een goede meta-analyse (Towheed & Hochberg, 1996). Uit deze meta-analyse blijkt

niet hoe groot de werkzaamheid is, maar de pijn verdwijnt in ieder geval niet volledig. In twee goede gerandomiseerde trials is paracetamol vergeleken met een NSAID (Williams et al., 1993; Bradley et al., 1991). Hierbij was de werkzaamheid van paracetamol van dezelfde orde van grootte als de NSAID. NSAID's geven een vergroot risico op een maagbloeding of maagperforatie. De grootte van dit risico is afhankelijk van de dosering (Griffin et al., 1991), leeftijd en gebruik van co-medicatie.

De *doeltreffendheid* van NSAID's of paracetamol is niet bestudeerd. Wel is in een Amerikaanse registratie bestudeerd hoeveel procent van de patiënten met artrose binnen 1 jaar stopt met het middel. Dit bleek 80% te zijn, beduidend hoger dan in langlopende trials werd gevonden (Scholes et al., 1995). Hieruit zou de indruk kunnen ontstaan dat er een verschil is tussen hetgeen aan effect wordt behaald in de praktijk en wat onder ideale omstandigheden kan. Echter, een verklaring zou de selectie van patiënten voor de trial kunnen zijn of een andere reden om te stoppen dan gebrek aan doeltreffendheid zoals een gunstig beloop waarbij geen pijnstilling meer nodig is, vaker bijwerkingen in de praktijk of het tijdelijk voorschrijven van medicatie waarna er een drempel is om een nieuw recept te halen.

Proces

Ten aanzien van de *indicatiestelling* voor pijnstillers is de communicatie tussen arts en patiënt van belang omdat het om de subjectieve beoordeling gaat over de ernst van de pijn. Hierin blijken de arts en de patiënt te verschillen. Dit kan leiden tot over- en onderbehandeling. De exacte invloed die dit heeft op de pijnreductie of het onnodig optreden van bijwerkingen is niet goed aan te geven. Een nadere indicatiestelling door NSAID's voor te schrijven als er ontstekingskenmerken zijn kan niet gebaseerd worden op het lichamelijk onderzoek. De verschijnselen van ontsteking zijn niet altijd betrouwbaar vast te stellen en er is geen relatie met de grootte van de werkzaamheid. De indicatiestelling lijkt verbeterd te kunnen worden door minder voor te schrijven als er een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen is. In buitenlandse studies blijken NSAID's namelijk ook voorgeschreven te worden als er een verhoogd risico is op bijwerkingen. Daarnaast lijken er mogelijkheden om meer paracetamol voor te schrijven. Op dit moment schrijven Nederlandse huisartsen in 14% van de gevallen paracetamol voor (De Bock, 1992). Door een andere *uitvoering* kan wellicht gezondheidswinst op minder bijwerkingen geboekt worden door lagere doseringen voor te schrijven of NSAID's 'zo nodig' te laten gebruiken. In een trial geeft 'zo nodig' gebruik een even grote pijn reductie met 20-30% minder gebruik (Kvien et al., 1991). Ook kan de keuze voor NSAID's met alleen Cox-2 (cyclo-oxygenase-2) antagonisme mogelijk minder bijwerkingen geven (zie *paragraaf 10.3*).

Of de verbetering van de *therapietrouw* zal leiden tot gezondheidswinst is niet met zekerheid te zeggen. Het gebruik is in de praktijk wel lager dan het voorschrift, maar meer gebruik kan leiden tot meer bijwerkingen terwijl de reden om niet geheel therapietrouw te zijn de mindere behoefte aan pijnvermindering kan zijn. Stimulering van de therapietrouw zou dus kunnen leiden tot meer bijwerkingen zonder effect op pijn.

Conclusie

Onduidelijk is dus of er meer gezondheidswinst geboekt kan worden door meer NSAID's voor te schrijven. Winst op vermindering van bijwerkingen kan bereikt worden door minder hoge doseringen voor te schrijven, NSAID's waar mogelijk te vervangen door paracetamol, voor te schrijven om 'zo nodig' te gebruiken en door minder NSAID's bij patiënten met een hoog risico voor te schrijven. Dit hoeft niet te leiden tot een geringer effect op pijn. Onduidelijk is of deze mogelijkheden in de praktijk haalbaar zijn.

Corticosteroiden

Corticosteroiden ingespoten in het gewricht zouden een vermindering van de ontstekingsverschijnselen geven en daardoor pijnvermindering.

Uitkomsten

De werkzaamheid is in verschillende, vaak kleine, trials van wisselende kwaliteit bestudeerd met verschillende bevindingen. Volgens richtlijnen kan de interventie toegepast worden (Hochberg et al., 1995b). Als er al een effect te verwachten is dan lijkt dit kortdurend en gering. De doeltreffendheid en de nadelige effecten op kraakbeenverlies zijn niet goed bestudeerd.

Proces

De indicatiestelling is artrose van de knie en volgens richtlijnen met name als er vocht is of ontstekingsverschijnselen zijn. Dit is op basis van trials echter maar beperkt duidelijk geworden. Bovendien is er een grote interobserver-variantie in het vaststellen van deze verschijnselen en komen deze verschijnselen weinig voor. De praktijk van de indicatiestelling is niet te beoordelen. Nederlandse huisartsen geven in een zeer beperkt aantal gevallen een corticosteroïdinjectie (De Bock et al., 1992). Uit een Engels studie blijkt dat de corticosteroiden vaak niet in het gewricht komen. De uitvoering kan dan ook beter door te zorgen dat er werkelijk in het gewricht gespoten wordt.

Conclusie

Van meer corticosteroïdinjecties is thans geen grote toename in gezondheidswinst te verwachten. Als er al een effect is, dan lijkt het klein en kortdurend. De groep die hier volgens richtlijnen voor in aanmerking komt lijkt bovendien niet groot te zijn. Daarnaast zijn de effecten op kraakbeenverlies niet goed bestudeerd.

Fysiotherapie: oefentherapie

Oefentherapie zou een effect kunnen hebben op de functionele beperkingen en pijn via een vergroting van de spierkracht en verbetering van de bewegingsuitslag van het gewricht. Observationeel epidemiologisch onderzoek geeft aanwijzingen voor het bestaan van een relatie tussen spierkrachtvermindering, beperking van de bewegingsuit-

slag en functionele beperkingen. Hoewel er ook andere type fysiotherapeutische interventies worden toegepast wordt alleen de individueel gerichte oefentherapie besproken.

Uitkomsten

Drie overzichtsartikelen zijn over de *werkzaamheid* van oefenen bij artrose verschenen (Marks, 1993; Dekker et al., 1993; Puett & Griffin, 1994). Bij alle reviews is als kanttekening te plaatsen dat de zoekstrategie mogelijk niet alle relevante literatuur heeft opgeleverd. Wel zijn de reviews goed in het beschrijven van de methodologie van de studies. Daaruit komt naar voren dat de methodologie nogal eens tekort schiet. Toch komen de auteurs tot de conclusie dat een gematigd positief oordeel over de werkzaamheid gerechtvaardigd is. Er is wel verschil in stelligheid waarmee dit gebeurt. Twee recente, goed uitgevoerde, gerandomiseerde trials bevestigen echter de werkzaamheid van het oefenen (Ettinger et al., 1997; Van Baar et al., 1997).

Er is geen onderzoek gedaan naar de *doeltreffendheid* van oefentherapie zoals die in de praktijk wordt behaald.

Proces

Indicatie-criteria zijn niet te stellen op basis van een studie naar heterogeniteit tussen studies opgenomen in een meta-analyse omdat deze niet is uitgevoerd. Recent is in een trial een subgroep analyse uitgevoerd (Van Baar et al., 1997). Hierin konden geen subgroepen onderscheiden worden waarbij oefentherapie een grotere werkzaamheid had. Mede om deze reden kan niet beoordeeld worden of de mate waarin de huisarts de indicatie stelt (40% van de patiënten die bij de huisarts komen krijgen een verwijzing voor fysiotherapie in de daarop volgende 4 jaar) ook adequaat is (Miedema, 1995). Zoals aanbevolen door van Baar et al. is het overleg tussen huisarts en patiënt hierbij richtinggevend (Van Baar et al., 1997). Ook ontbreekt een 'medical audit'-studie op dit punt. In Nederland geeft de huisarts adviezen over leefregels (De Bock, 1992). Niet met zekerheid kan beoordeeld worden of dit vaak genoeg gebeurt. Nederlandse fysiotherapeuten stellen bij patiënten met artrose vaak de diagnose van spierkrachtverlies (Valk et al., 1995). Bij patiënten met artrose wordt ook bij het grootste deel oefentherapie toegepast. Het geven van oefentherapie bij een groep die ook spierkracht verlies heeft lijkt passend. Of dit voldoende vaak gebeurt, is niet goed te beoordelen.

Ten aanzien van de *uitvoering* lijkt er een scala aan type interventies gegeven te worden. Er kan niet beoordeeld worden welke interventie het grootste effect heeft door het ontbreken van de mogelijkheden om een vergelijking tussen trials te doen. Uit een grote trial met een positief effect op pijn en beperkingen, is niet af te leiden of het effect is toe te schrijven aan het meer oefenen (wandelen) of psycho-sociale aspecten van de interventie (Kovar et al., 1992). In een andere studie is wel duidelijk geworden dat oefenen meer effect heeft dan voorlichting alleen (Ettinger et al., 1997) of dan voorlichting en pijnstillers (Van Baar et al., 1997). Hoewel hierin wel de aard van de voorlichting moet worden betrokken. Daarnaast is uit onderzoek niet duidelijk welke andere belangrijke aspecten een rol spelen om een optimaal effect te bereiken.

De *therapietrouw* lijkt wel een belangrijke factor. De relatie tussen therapietrouw en uitkomsten is weliswaar niet bestudeerd in trials of onderzoek in de praktijk maar er zijn goede gronden om aan te nemen dat hier gezondheidswinst geboekt kan worden omdat:

- de therapietrouw, vooral na het afsluiten van de periode van fysiotherapie, zeer laag is;
- in de grootste studie met een positief effect nadrukkelijk rekening is gehouden met therapietrouw bevorderende strategieën;
- de fysiotherapeut en, volgens Amerikaans onderzoek, ook de huisarts te weinig therapietrouw bevorderende strategieën gebruiken (Sluijs, 1991);
- er duidelijke en corrigeerbare oorzaken voor de lage therapietrouw bij patiënten bestaan (Sluijs, 1991).

Conclusie

Auteurs van reviews zijn gematigd positief over een effect van fysiotherapie (oefentherapie) op de vermindering van pijn en beperkingen bij artrose, maar zij verschillen in stelligheid. Recente trials bevestigen de werkzaamheid van het oefenen. Voor een optimaal effect zou rekening gehouden moeten worden met principes van GVO, enerzijds om de therapietrouw te bevorderen en anderzijds vanwege een mogelijk direct effect via een psychologische mechanisme op met name de pijn.

Ergotherapie

Ergotherapie beoogt door aanpassingen van de omgeving en het geven van hulpmiddelen in overleg met de patiënt de invloed van beperkingen op het functioneren te verminderen. Daarnaast geven ergotherapeuten adviezen over gewrichtsbeschermende maatregelen.

Uitkomsten

Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan naar de *werkzaamheid* van ergotherapie bij patiënten met artrose. Dit hoeft niet tot de conclusie te leiden dat er geen effect is, maar een inschatting van de kwantitatieve impact van ergotherapie is echter niet goed te geven.

Doordat deze studies ontbreken is een vergelijking met studies naar de *doeltreffendheid* niet mogelijk. Bovendien werden deze niet aangetroffen in de literatuursearch.

Proces

Door Rogers en Holm is op basis van de literatuur nagegaan welke aspecten van het proces zoals *indicatiestelling* en *uitvoering* van invloed zijn op het gebruik van hulpmiddelen (Rogers & Holm, 1992). Zij hebben dus niet gekeken naar het functioneren als uitkomst. Zij hebben maar een zeer beperkt aantal artikelen aangetroffen waarin deze factoren zijn bestudeerd. Bovendien zijn de bestudeerde variabelen niet in samenhang bestudeerd. Hierdoor, en door het ontbreken van trials, is een goede schatting van de impact van diverse factoren op het compenseren van beperkingen door middel van hulpmiddelen niet goed te geven. Wel lijken zowel factoren die te maken hebben met de patiënt, indicatiestelling, uitvoering (zoals instructies en training) als aspecten van de hulpmiddelen van belang te zijn. Onduidelijk is ook hoe groot de groep met artrose in Nederland is die nog voor hulpmiddelen in aanmerking komt. Het gebruik van hulpmiddelen zou een maat voor *therapietrouw* kunnen zijn.

Conclusie

Voor ergotherapie is geen kwantitatieve informatie van de werkzaamheid aanwezig. Diverse factoren zouden een rol kunnen spelen in het behalen van een optimaal effect in de praktijk. De omvang en impact hiervan is niet duidelijk.

Arthroscopische interventies en spoelen

Deze interventies zouden een effect kunnen hebben op grond van de veronderstelling dat de losse kraakbeenresten in het gewricht een invloed hebben op het ontstaan van pijn.

Uitkomsten

Er zijn enkele trials uitgevoerd naar de *werkzaamheid* van arthroscopische interventies bestaande uit debridement en/of spoelen en spoelen als interventie zonder arthroscopie. De interventie, inclusie- en exclusiecriteria en resultaten verschilden tussen de studies, daardoor is het moeilijk een oordeel te geven. Daarnaast waren de trials van wisselende kwaliteit. Volgens een review is een exacte plaatsbepaling van het spoelen van het gewricht niet te geven. De *doeltreffendheid* is niet bestudeerd.

Proces

De indicatiestelling is niet goed te geven. Onduidelijk is wie er veel of weinig baat van zal hebben. De aspecten van de uitvoering met een invloed op de uitkomst zijn niet te bepalen op grond van goed onderzoek. De therapietrouw is voor dit onderwerp in de literatuur niet besproken.

Conclusie

De plaatsbepaling van de arthroscopische interventies en spoelen is nog niet duidelijk. Onduidelijk is hoe groot de werkzaamheid is, wie er voor in aanmerking komt en of er meerwaarde is van arthroscopie ten opzichte van alleen maar spoelen.

Osteotomieën

Bij een osteotomie wordt het bot boven of onder het gewricht doorgezaagd en de twee botdelen worden in een andere stand geplaatst. Hierdoor wordt de belasting op het kraakbeen in het gewricht verplaatst. Vermindering van pijn en verbetering van functie met herstel van kraakbeen of minder beschadiging hiervan zijn de beoogde uitkomsten.

Uitkomsten

De werkzaamheid van een osteotomie is niet vastgesteld door middel van placebo-gecontroleerde gerandomiseerde trials. Het effect wordt afgeleid uit diverse follow-up studies onder geopereerde patiënten waarbij pijnvermindering en een toename van een soort kraakbeen is geconstateerd. Hierdoor is ook moeilijk aan te geven hoe groot de doeltreffendheid is in verhouding tot de werkzaamheid.

Proces

De *indicatiestelling* is gebaseerd op deze follow-up studies, het veronderstelde werkingsmechanisme en de noodzaak om bij jonge patiënten niet snel een gewrichtsvervangende prothese te plaatsen. De patiëntkenmerken waarbij een groter of kleiner effect optreedt zijn niet duidelijk te geven. Mogelijk is er een gunstiger effect bij jonge patiënten zonder overgewicht met beginnende artrose, maar dit zijn ook de factoren voor een gunstig natuurlijk beloop. Op grond van het veronderstelde werkingsmechanisme zouden ook met name patiënten met een standsafwijking van het gewricht in aanmerking komen. Een beoordeling van de indicatiestelling in de praktijk is niet te maken. De factoren van de *uitvoering* die het effect bepalen zijn niet goed te geven. Er werd geen literatuur gevonden over *therapietrouw*.

Conclusie

Onduidelijk is hoe groot de werkzaamheid is van deze interventie. Ook is onduidelijk welke patiënten nu precies voor de interventie in aanmerking komen, maar vaak zullen het alleen betrekkelijke jonge patiënten betreffen bij wie een gewrichtsprothese nog niet toegepast moet worden en standsafwijkingen op de voorgrond staan. De groep die er voor in aanmerking komt zal dus niet groot zijn.

Gewrichtsvervangende operaties

Hierbij wordt het artrotische gewricht vervangen door een prothese.

Uitkomsten

Hoewel de *werkzaamheid* niet in placebo-gecontroleerde studies is bestudeerd, is er geen twijfel dat een gewrichtsvervangende knie- of heupoperatie een aanzienlijke verbetering geeft op pijn, functioneren en kwaliteit van leven. Daarin kunnen verbeteringen tot meer dan 80% bereikt worden (NIH Consensus Development Panel on Total Hip Replacement, 1995). De effecten van knie-prothesen zijn in twee goede meta-analysen samengevat (Callahan et al., 1994; Callahan et al., 1995). Ook is er een meta-analyse gedaan naar het effect van het type prothese voor de kom en het dijbeen (Cowley, 1995; Yahiro et al., 1995).

Er is veel follow-up onderzoek gedaan naar de effecten van prothesen. Dit is voor knie-prothesen samengevat in de twee meta-analysen. Onduidelijk is of dit meer een beeld van de werkzaamheid of de *doeltreffendheid* geeft. In ieder geval ontbreekt een landelijk representatief beeld. Wel is de lange termijn doeltreffendheid met als uitkomst revisie van de prothese te analyseren in Noorse en Zweedse landelijke registraties van alle gewrichtsvervangende operaties. Op basis van de Noorse registratie blijkt bijvoorbeeld dat de 'failure rate' (kans op revisie) ongeveer 2,5% is na 5 jaar voor heupprothesen geïmplant met hoge viscositeit cement (Espehaug et al., 1995).

Proces

De *indicatiestelling* is omschreven in een Nederlandse consensus (CBO, 1994). Bij het vaststellen van een norm voor de indicatie waardoor toetsing van de praktijk mogelijk

is, doen zich een aantal problemen voor namelijk:

- de criteria zijn subjectief;
- er is interobserver-variantie in het vaststellen van de klachten en verschijnselen die als criteria worden gebruikt;
- de consensus onder Amerikaanse en Canadese orthopeden over het belang van afzonderlijke criteria is niet voor alle criteria meer dan 95%;
- de relatie tussen een aantal criteria en de uitkomsten zijn niet bestudeerd of de resultaten hierover zijn tegenstrijdig;
- er zijn geen trials uitgevoerd waarin subgroepen zijn bestudeerd;
- de variantie in het aantal operaties tussen buitenlandse orthopeden wordt slechts in beperkte mate verklaard door items waarover absoluut geen consensus is;
- er is een grote variantie in beginniveau van pijn en functioneren en in de grootte van de uitkomsten tussen studies opgenomen in voornoemde meta-analyses over knie-protheses. De verklaring hiervoor kan samenhangen met de opname van patiënten met reumatoïde artritis in deze studies, maar kan deels ook onverklaard zijn.

Blijkens de Noorse registratie zijn jonge leeftijd en mannelijk geslacht een negatieve prognostische factor voor de doeltreffendheid op lange termijn (revisie van de prothese).

De indicatiestelling kan sterk bepalend zijn voor de mate waarin gezondheidswinst kan worden verkregen. Zo zal de doeltreffendheid van een gewrichtsprothese voor het verminderen van de pijn gering zijn als de patiënt weinig pijn heeft. Het is niet goed aan te geven of de indicatiestelling verruimd moet worden. Engels onderzoek laat zien dat de indicatie wel verruimd moet worden, maar daar worden beduidend minder operaties uitgevoerd. Wel wordt verondersteld dat er in Nederland een wachtlijst is, waardoor er verlies is aan gezondheid doordat langer in een minder goede gezondheid (met pijnklachten) moet worden doorgebracht. De omvang hiervan is niet goed aan te geven (zie ook *thema-rapport VI, deel B, hoofdstuk 4*).

Aspecten van de *uitvoering* die de grootte van de failure rate bepalen zijn te bestuderen met registraties. De belangrijkste hiervan zijn de type prothese, het soort cement en cementerings- en operatietechniek. De 'failure rate' voor verschillende type prothesen varieert van 0-9,8% (Espeshaug et al., 1995). Het relatieve risico voor lage viscositeit cement is 2,4 ten opzichte van hoge viscositeit cement (Havelin et al., 1995). Uit Noorse en Britse studies blijkt dat maar circa 50% van de orthopeden cement met minder kans op loslating gebruikt (Hashemi et al., 1994; Havelin et al., 1995). Voor Nederland is dit niet bekend. Aspecten van de operatietechniek die, blijkens een Zweedse registratie, invloed hebben op de 'failure rate' zijn onder andere de preparatie van de botholte en het vacuüm mixen van het cement (Malchau et al., 1993). Uit Brits onderzoek blijkt maar circa 25% van de orthopedisch chirurgen moderne cementeringstechnieken gebruikt (Hashemi et al., 1994). Voor Nederland is dit niet bekend.

Over de *therapietrouw* bij deze interventie werd geen literatuur aangetroffen.

Conclusie

Met gewrichtsvervangende operaties is een groot effect te bereiken op verbetering van pijn, functionele beperkingen en kwaliteit van leven. Hiermee wordt forse gezondheidswinst geboekt. Het is moeilijk om te beoordelen of de interventie vaker toegepast moet worden en wat de extra gezondheidswinst zal zijn. Onduidelijk is ook bij wie deze interventie dan vaker

toegepast moet worden. Enerzijds is er een groot effect te verwachten maar anderzijds moet het operatie-risico, de bijwerkingen en effecten van conservatieve behandeling en de kans op revisie op langere termijn in de beoordeling meegenomen worden. Wel is er een wachtlijst waarvan de exacte omvang niet bekend is. Verbetering van de doeltreffendheid op langere termijn kan worden bereikt door de juiste keuze van de prothese, het type cement, de cementerings- en operatietechniek. Een exacte kwantificering hiervan voor Nederland is niet mogelijk.

10.3 Toekomstige ontwikkelingen

Basaal wetenschappelijk onderzoek naar de pathogenese heeft inzicht gegeven in de factoren die bijdragen aan de afbraak en vorming van kraakbeen zoals enzymen, remmers van de enzymen die kraakbeen afbreken en groeifactoren. Gezocht wordt naar middelen die invloed hebben op de afbraak of vorming van kraakbeen. Stoffen die hiervoor mogelijk in aanmerking komen zijn sommige NSAID's, glycosaminoglycanen en vergelijkbare stoffen, orgoteïne en doxycycline. Een enkel onderzoek bij de mens op basis van deze inzichten is al gestart. In de toekomst zullen meer interventies zich hierop gaan richten. Uit observationeel epidemiologisch onderzoek blijkt bij een lage inname van vitamine-C meer kraakbeenverlies op te treden. Dit zou therapeutische implicaties kunnen hebben maar moet in nieuw onderzoek bevestigd worden.

Nieuwe NSAID's (selectieve Cox-2 remmers) worden ontwikkeld die specifiek het enzym cyclo-oxygenase remmen dat bij ontsteking een rol speelt en niet het enzym dat bij de bescherming van de maag belangrijk is. Hierdoor zouden minder gastro-intestinale bijwerkingen optreden. Daarnaast wordt er bij patiënten geëxperimenteerd met kraakbeen transplantatie.

Tot slot wordt al geadviseerd om capsaïcine uitwendig toe te passen bij artrose van de knie. Een meta-analyse en twee goed uitgevoerde trials laten zien dat capsaïcine ten opzichte van placebo bij knie-artrose tot minder pijn leidt (Zhang et al., 1994; Altman et al., 1994; Deal et al., 1991). De verbetering in twee trials met alleen of 70% knie-artropatiënten is 33% en 53% in de behandelde groep ten opzichte van respectievelijk 20% en 36% in de placebogroep. In Nederland wordt deze therapie voor artrose voor zover bekend niet op grote schaal toegepast.

De ontwikkeling van nieuwe prothesen gaat voort. Een trend hierin is het ontwikkelen van nieuwe type coatings voor cementloze prothesen.

10.4 Beschouwing

De resultaten van het onderzoek laten maar in beperkte mate een kwantitatieve schatting toe van de te behalen gezondheidswinst op populatie niveau in Nederland. Het ontbreekt aan Nederlandse gegevens, indicatiecriteria zijn vaak niet goed vast te stellen, de werkzaamheid is niet eenduidig bekend en doeltreffendheid is zelden bestudeerd.

Gezondheidswinst lijkt echter te verwachten door het toepassen van enkele nieuwe interventies en verbetering van het primaire proces van zorg.

Voor de nieuwe interventies gaat het om het toepassen van psycho-educatieve interventies en het gebruik van capsaïcine in aanvulling op bestaande pijnstillers of als vervanging hiervan. Op grond hiervan is een vermindering in pijn van wellicht 10-20% door psycho-educatieve interventies en 10-20% door capsaïcine te verwachten. Indien dit gepaard gaat met minder gebruik van NSAID's dan kunnen ook minder bijwerkingen optreden. Naar verwachting zouden grote groepen voor deze interventie in aanmerking komen, hoewel indicatiecriteria niet goed zijn te geven. De psycho-educatieve interventies hebben ook een impact op de depressie en zouden dit naar schatting met 15-25% kunnen verminderen. Bovendien is een effect op functionele beperkingen niet geheel uitgesloten.

Verbeteringen in het primaire proces van zorg zijn: hoge doseringen paracetamol in plaats van NSAID's en lager doseringen NSAID's. Dit kan leiden tot minder bijwerkingen. De fysiotherapie kan verbeterd worden door meer gebruik te maken van psycho-educatieve principes en het oefenen centraal te stellen. Door aandacht voor psycho-educatieve principes kan ook aan het grote probleem van de therapietrouw gewerkt worden. Integratie van twee interventies lijkt dan ook aangewezen. Blijkens buitenlands onderzoek kan de uitvoering van de gewrichtsvervangende operaties, inclusief de keuze van de prothese beter, hoewel exacte gegevens voor Nederland ontbreken. Dit moet ook gezien worden in het licht van het alternatief van de ontwikkeling van nieuwe prothesen. De hoge kosten van een nieuwe prothese en de mogelijk geringe verbetering zouden wel eens niet in verhouding kunnen staan met de huidige kosten-effectiviteit. Een meer wetenschappelijke benadering, meer dan de huidige trial en error, is bij de ontwikkeling geboden (Huiskes, 1993). Verschuiving van indicatiecriteria voor gewrichtsvervangende zou invloed kunnen hebben op de gezondheidswinst die behaald kan worden op populatie niveau. Van andere interventies zoals osteotomie, arthroscopie of spoelen is de kwantitatieve betekenis niet goed aan te geven.

In de toekomst zijn er op korte termijn op het gebied van de behandeling geen grote doorbraken te verwachten.

10.5 Ontbrekende informatie

Gepubliceerde informatie is van waarde gebleken voor dit onderzoek en tentatieve conclusies over het behalen van meer gezondheidswinst zijn mogelijk gebleken. Maar ook was onderzoek niet altijd uitgevoerd, was onderzoek van onvoldoende kwaliteit of was vanwege de opzet niet geschikt voor het beantwoorden van relevante vragen in dit rapport. Het ontbreekt aan inzicht in relevante indicatiecriteria voor een aantal interventies. Ook relevante aspecten van de uitvoering zijn van een aantal interventies niet goed vast te stellen. Ook ontbreekt het vrijwel geheel aan outcome-studies of het ontbreekt aan de meting van de relevante uitkomsten hierbij. Tot slot ontbreekt het vrijwel geheel aan relevante actuele informatie over geboden zorg in Nederland. Items om de kwaliteit van zorg voor artrose te beoordelen zijn gedefinieerd (Joint working group of the British Society for Rheumatology and the research unit of the Royal College of Physicians, 1993). Deze richten zich op de structuur van de gezondheidszorg, het proces van zorg en de uitkomsten hiervan. Deze items zouden in de toekomstige informatievoorziening een rol kunnen spelen. Deze items zijn grotendeels in dit rapport aan de orde geweest.

Literatuur

- Altman RD, Aven A, Holmburg CE, Pfeifer LM, Sack M, Young GT. Capsaicin cream 0,025% as monotherapy for osteoarthritis: a double blind study. *Sem Arthritis Rheum* 1994; 23 (Suppl. 3): 25-33.
- Baar ME van, Dekker J, Bijl D, et al. Het effect van oefentherapie bij artrose van heup of knie. Utrecht: Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, 1997.
- Bock GH de, Kaptein AA, Mulder JD. Dutch general practitioner's management of patients with distal osteoarthritic symptoms. *Scand J Health Care* 1992; 10: 42-46.
- Bolumar F, Ruiz MT, Hernandez I, Pascual E. Reliability of the diagnosis of rheumatic conditions at the primary health care level. *J Rheumatol* 1994; 21: 2344-2348.
- Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991; 325: 87-91.
- Callahan CM, Drake BG, Heck DA, Dittus RS. Patient outcomes following tricompartmental total knee replacement. A meta-analysis. *JAMA* 1994; 271: 1349-1357.
- Callahan CM, Drake BG, Heck DA, Dittus RS. Patient outcomes following unicompartmental or bicompartamental knee arthroplasty. A meta-analysis. *J Arthroplas* 1995; 10: 141-150.
- CBO. Herziening consensus totale heupprothese. Utrecht: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, 1994.
- Cowley DE. Prostheses for primary total hip replacement. A critical appraisal of the literature. *Int J Technol Assess Health Care* 1995; 11: 770-778.
- Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E, et al. Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double blind trial. *Clin Ther* 1991; 13: 383-395.
- Dekker J, Mulder PH, Bijlsma JWJ, Oostendorp RAB. Exercise therapy in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a review. *Adv Behav Res Ther* 1993; 15: 211-238.
- Dexter PA. Joint exercises in elderly persons with symptomatic osteoarthritis of the hip or knee. Performance patterns, medical support patterns, and the relationship between exercising and medical care. *Arthritis Care Res* 1992; 5: 36-41.
- Espehaug B, Havelin LI, Engesaeter LB, Vollset SE, Langeland N. Early revision among 12,179 hip prostheses. A comparison of 10 different brands reported to the Norwegian Arthroplasty Register, 1987-1993. *Acta Orthop Scand* 1995; 66: 487-493.
- Ettinger WH, Burns R, Messier SP, et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). *JAMA* 1997; 277: 25-31.
- Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Int Med* 1991; 114: 257-263.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ (for the Evidence-Based Working Group). Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993; 270: 2598-2601.
- Hashemi-Nejad A, Birch NC, Goddard NJ. Current attitudes to cementing techniques in British hip surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1994; 76: 396-400.
- Havelin LI, Espehaug B, Vollset SE, Engesaeter LB. The effect of the type of cement on early revision of Charnley total hip prostheses. A review of eight thousand five hundred and seventy-nine primary arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty register. *J Bone Joint Surg* 1995; 77A: 1543-1550.
- Hawley DJ. Psycho-educational interventions in the treatment of arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9: 803-823.
- Hirano PC, Laurent DD, Lorig K. Arthritis patient education studies, 1987-1991: a review of the literature. *Patient Education and Counseling* 1994; 24: 9-54.
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1995a; 38: 1541-1546.
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1995b; 38: 1535-1540.
- Hopman M. Coping with osteoarthritis of the knee and/or hip: the development of a lifestyle programme. Leiden: TNO Preventie en Gezondheid, 1994.
- Huiskes R. Failed innovation in total hip replacement. *Acta Orthop Scand* 1993; 64: 699-716.
- Joint working group of the British Society for Rheumatology and the research unit of the Royal College of Physicians. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of osteoarthritis of the hip and knee. *J R Coll Physicians Lond* 1993; 27: 391-396.

- Kovar PA, Allegrante JP, Mackenzie CR, Peterson MG, Gutin B, Charlson ME. Supervised fitness walking in patients with osteoarthritis of the knee. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1992; 116: 529-534.
- Kvien TK, Brors O, Staff PH, Rognstad S, Nordby J. Improved cost-effectiveness ratio with a patient self-adjusted naproxen dosing regimen in osteoarthritis treatment. *Scan J Rheumatol* 1991; 20: 280-287.
- Lorig K, Konkol L, Gonzalez V. Arthritis patient education: a review of the literature. *Patient Education Counseling* 1987; 10: 210-252.
- Lorig K, Holman H. Arthritis self-management studies: a twelve-year review. *Health Educ Q* 1993; 20: 17-28.
- Malchau H, Herberts P, Ahnfelt L. Prognosis of total hip replacement in Sweden. Follow-up of 92.675 operations performed 1978-1990. *Acta Orthop Scand* 1993; 64: 497-506.
- Marks R. Quadriceps strength training for osteoarthritis of the knee: a literature review and analysis. *Physiother* 1993; 79: 13-18.
- Miedema HS. Verwijzing van patiënten met klachten van houdings- en bewegingsapparaat. In: Bruijne J de, Dijkmans BAC, Hazes JMW, Springer MP. Tien topics in de reumatologie. Leiden: Boerhave cursus, 1995: 23.
- Miedema HS. [Persoonlijke mededeling, gebaseerd op de Standaard Diagnose-registratie van Rheumatische Ziekten (SDR), 1993]. 1996.
- Mullen PD, Laville EA, Biddle AK, Lorig K. Efficacy of psychoeducational interventions on pain, depression and disability in people with arthritis: a meta-analysis. *J Rheumatol* 1987; 14: 33-39.
- NIH Consensus Development Panel on Total Hip Replacement. Total hip replacement. *JAMA* 1995; 273:1950-1956.
- Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH (for the Evidence-Based Medicine Working Group). Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA* 1994; 272: 1367-1371.
- Puett DW, Griffin MR. Published trials of nonmedical and noninvasive therapies for hip and knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 133-140.
- Rogers JC, Holm MB. Assistive technology device use in patients with rheumatic disease: a literature review. *Am J Occup Ther* 1992; 46: 120-127.
- Schellevis FG, Lisdonk E van de, Velden J van der, Eijck JThM van, Weel C van. Validity of diagnosis of chronic diseases in general practice. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 461-468.
- Scholes D, Stergachis A, Penna PM, Normand EH, Hansten PD. Nonsteroidal antiinflammatory drug discontinuation in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 708-712.
- Schouten JSAG, Linden SJ van der. Effecten van zorg bij artrose van de heup en knie (intern rapport). Bilthoven: RIVM, 1997.
- Schrammeyer F. Psychosociale interventies bij chronisch zieken. Zoetermeer: Nationale Commissie Chronisch Ziekten, 1994.
- SIG. Orthopedie, Grote Lijnen. Utrecht: Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg, 1993.
- Sluijs EM. Patient education in physical therapy (Proefschrift). Utrecht: Nederlands instituut voor onderzoek in de eerstelijnsgezondheidszorg, 1991.
- Towheed TE, Hochberg MC. A critical review of randomized controlled trials evaluating the efficacy and safety of pharmacological treatment in patients with osteoarthritis of the hip [submitted]. 1996.
- Valk RWA van der, Dekker J, Baar ME van. De fysiotherapeutische behandeling van patiënten met artrose: een beschrijvend onderzoek. In: Dekker J, Baar DE van (eds.). Beleidsgericht evaluatie- en effectonderzoek extramurale fysiotherapie. Utrecht: Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, 1995: 169-184.
- Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1196-1206.
- Yahiro MA, Gantenberg JB, Nelson R, Lu HTC, Mishra NK. Comparison of the results of cemented, Porous-ingrowth, and threatened acetabular cup fixation. *J Arthroplasty* 1995; 10: 339-350.
- Zhang WY, Li Wan Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 517-522.

Bijlage 1: Lijst van auteurs

- Drs. G. v.d. Boom
Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Sociale Geneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen.
- Dr. P.N.R. Dekhuijzen
Afdeling Longziekten, Katholieke Universiteit Nijmegen.
- Mw.prof.dr. M.C.H. Donker
Afdeling Organisatie- en Beleidsonderzoek, Trimbos-instituut, Utrecht.
- Prof.dr. J.Th.M van Eijk
Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Vrije Universiteit, Amsterdam.
- Prof.dr. D.E. Grobbee
Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Universiteit Utrecht.
- Prof.dr. R.J. Heine
Vakgroep Inwendige Geneeskunde, Vrije Universiteit, Amsterdam.
- Prof.dr. C. van Herwaarden
Afdeling Longziekten, Katholieke Universiteit Nijmegen.
- Dr. G.J.M. Hutschemaekers
Afdeling Geestelijke Gezondheid, Trimbos-instituut, Utrecht.
- Dr. F.A.M. Jonkman
Polikliniek Thoraxcentrum, Academisch Ziekenhuis, Rotterdam.
- Drs. F. Lemmens
Afdeling Geestelijke Gezondheid, Trimbos-instituut, Utrecht.
- Prof.dr. S. van der Linden
Afdeling Reumatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht.
- Dr. C. Moons
Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Universiteit Utrecht.
- Dr. M.E. Numans
Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteit Utrecht.
- Prof.dr. J.W.van Ree
Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteit Maastricht.
- Prof.dr. R.A.C. Roos
Afdeling Neurologie, Academisch Ziekenhuis Leiden.
- Dr. C.P. van Schayk
Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Sociale Geneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen.
- Drs. T. Schermer
Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Sociale Geneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen.
- Dr. J.S.A.G. Schouten
Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen, RIVM, Bilthoven.
- Drs. J. Spijker
Afdeling Geestelijke Gezondheid, Trimbos-instituut, Utrecht.
- Prof.dr. R.W. Stockbrügger
Afdeling Gastro-enterologie/Hepatology, Academisch Ziekenhuis Maastricht.
- Dr. G. Valk
Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Vrije Universiteit, Amsterdam.
- Dr. J. Veen, arts
Sociaal-geneeskundige tuberculosebestrijding, Den Haag
- Prof.dr. C.J.H. van de Velde
Afdeling Heelkunde, Academisch Ziekenhuis Leiden.
- Prof.dr. C. van Weel
Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Sociale Geneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen.

Bijlage 2: Lijst van referenten

- Dr. P.J.E. Bindels
Afdeling Huisartsgeneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
- Dr. M. Borgdorff
KNCV Tuberculosebestrijding, 's-Gravenhage.
- Prof.dr. J. Dekker
NIVEL Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg, Utrecht.
- W.J.C. de Grauw, huisarts
Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Sociale Geneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen.
- Dr. H.J. Hoekstra
Afdeling Chirurgische Oncologie, Academisch Ziekenhuis Groningen.
- Dr. A.W. Hoes
Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Universiteit Utrecht.
- Dhr. G. Jambroes, cardioloog
Breukelen.
- Dr. E.J. Kuipers
Afdeling Gastro-enterologie, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam.
- Prof.dr. C.B.H.W. Lamers
Afdeling Maag, Darm en Leverziekten, Academisch Ziekenhuis Leiden.
- Dr. H.H.P.J. Lemkes
Afdeling Endocrinologie, Academisch Ziekenhuis Leiden.
- Mw. prof.dr. D.S. Postma
Afdeling Longziekten, Academisch Ziekenhuis Groningen.
- J.B. Reitsma, arts
Afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
- Prof.dr. M.H. van Rijswijk
Afdeling Reumatologie, Academisch Ziekenhuis Groningen.
- Prof.dr. E. Schadé
Afdeling Huisartsgeneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
- Dr. J.D. Speelman
Afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
- Dr. J.A. Swinkels
Afdeling Psychiatrie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
- Mw. prof.dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls
Afdeling Microbiologie, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam.
- Prof.dr. F.W.A. Verheugt
Afdeling Cardiologie, Academisch Ziekenhuis St. Radboud, Nijmegen.
- Dr. T. Wiggers
Daniël den Hoed Kliniek, Rotterdam.
- Dr. E.Ch. Wolters
Afdeling Neurologie, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam.

Bijlage 3: Lijst van gehanteerde definities

Case-finding	opsporing van een ziekte bij een persoon met een verhoogd risico daarop, tijdens een contact in gezondheidszorg, waarbij de reden voor het contact à priori een andere is dan de op te sporen ziekte.
Comorbiditeit	iedere combinatie van twee of meer aandoeningen bij één persoon.
Doelmatigheid	een zodanige inzet van middelen dat deze in redelijke verhouding staan tot de daarmee gegenereerde verbetering van de gezondheidstoestand.
Doeltreffendheid	zie effectiviteit.
Effectiviteit	doeltreffendheid: de mate waarin (vooraf) geformuleerde doelstellingen in de praktijk worden bereikt.
Efficacy	werkzaamheid: de winst die onder experimentele/ideale omstandigheden mag worden verwacht van een interventie
Evidence-based medicine	het consciëntieus en oordeelkundig gebruik van de huidige beste kennis van (klinisch) wetenschappelijk onderzoek voor de zorgverlening aan individuele patiënten.
Gezondheidstoestand	gezondheid zoals beschreven in termen van objectief meetbare grootheden of indicatoren.
Incidentie	het aantal nieuwe gevallen van of nieuwe personen met een bepaal-de ziekte in een bepaalde periode, absoluut of relatief.
Indicatie	de in de interactie tussen aanbod (deskundigen/hulpverleners) en vraag (patiënten/cliënten/consumenten) geformuleerde noodzakelijk geachte interventie(s). In dit thema-rapport wordt echter meer uitgegaan van de geformuleerde noodzakelijk geachte interventie als dit volgens medisch-wetenschappelijke inzichten passend was.
Intermediaire uitkomstmaat	kenmerk gemeten aan de patiënt, dat een relevante verandering in diens gezondheidstoestand ten gevolge van een zorginterventie aangeeft danwel voorspelt.
(Zorg)interventie	activiteit met als doel het beïnvloeden van een determinant of ziekte in de gewenste richting.
Kosten-effectiviteits analyse	analyse waarbij zowel de kosten samenhangend met een (zorg)interventie als de effecten op de gezondheidstoestand worden onderzocht.
Levensverwachting	het gemiddeld aantal nog te verwachten levensjaren op een bepaalde leeftijd.
Meta-analyse	een kwantitatieve methode om op basis van aanwezige informatie tot een globale conclusie te komen, bijvoorbeeld een nauwkeuriger schatting van de grootte van het effect van een behandeling of interventie.
Morbiditeit	ziekte in een populatie.
Mortaliteit	hier gebruikt als overkoepelend begrip voor sterfte, verloren levensjaren en levensverwachting.
'Outcome'-studie	studie naar de verandering in de gezondheidstoestand van een patiënt ten gevolge van (zorg)interventies toegepast in de dagelijkse praktijk.
Prevalentie	het aantal gevallen of personen met een bepaalde ziekte op een bepaald moment (punt-prevalentie) of in een bepaalde periode, bijvoorbeeld per jaar (periode-prevalentie), absoluut of relatief.
Procesindicator	maat die bruikbaar is om de kwaliteit van het proces van zorg te beoordelen.
Relatieve risico	de verhouding (quotient) van het risico op een aandoening bij aanwezigheid van een risicofactor ten opzichte van personen zonder deze factor.
Risicofactor	specificering (niveau, waarde, kenmerk) van een determinant waarbij een verhoogd relatief risico bestaat
Risicogroep	een te identificeren (sub)populatie met een verhoogde kans op een ongewenste gebeurtenis, zoals ziekte.
Systematisch overzichtsartikel	artikel waarin een geïntegreerd overzicht wordt gegeven van de (gepubliceerde) wetenschappelijke artikelen over een bepaald onderwerp. Bij het samenstellen van het overzichtsartikel is voor het opsporen en beoordelen van de gepubliceerde artikelen een systematische en toetsbare werkwijze gevolgd.

Therapietrouw	de mate waarin een patiënt zich houdt aan adviezen en behandelingen.
Trial	experimenteel onderzoek bij mensen om de werkzaamheid van (zorg)interventies aan te tonen. Vaak wordt hierbij impliciet verondersteld dat het gaat om een gerandomiseerde trial.
Trial, gerandomiseerde	experimenteel onderzoek bij mensen om de werkzaamheid van (zorg)interventies aan te tonen waarbij een groep die de zorginterventie krijgt wordt vergeleken met een groep die de zorginterventie niet krijgt en waarbij het toeval bepaalde of in welke groep iemand terecht komt.
Verloren levensjaren	aantal jaren dat personen die zijn overleden ten gevolge van een aandoening nog geleefd zouden hebben bij afwezigheid van de aandoening ten opzichte van een gekozen boven-grens (bijvoorbeeld de resterende levensverwachting).
Wachtlijst	lijst met patiënten die wachten op een zorginterventie, waarbij voor die zorginterventie reeds een indicatie is afgegeven door een zorgverlener.
Werkzaamheid	zie efficacy.
Zorg	al die activiteiten, die er op gericht zijn tekorten in de gezondheidstoestand en/of de zelfredzaamheid van individuen op te heffen, te reduceren en/of te compenseren.

Bijlage 4: Lijst van afkortingen

Instituten/Instanties

CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
GR	Gezondheidsraad
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SIG	Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
ZFR	Ziekenfondsraad

Registraties/Wetenschappelijke onderzoeken

LMR	Landelijke Medische Registratie
NTR	Nederlands Tuberculose Register
NKR	Nederlandse Kanker Registratie

Aandoeningen

CARA	Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Overige afkortingen

ACE	Angiotensine Converting Enzyme
BCG	Bacille bilié de Calmette et Guérin
COX-2	Cyclo-oxygenase-2
CT	Computer Tomografie
DALY	Disability-Adjusted Life Year(s)
DNA	Desoxyribo Nucleic Acid (desoxyribonucleïnezuur)
EBM	Evidence-based Medicine
ECG	Electrocardiogram
GVO	GezondheidsVoorlichting
KEA	Kosten-effectiviteits Analyse
MTA	Medische Technology Assessment
NSAID	Non-steroidal Anti-inflammatory Drug
PCR	Polymerase Chain Reactie
PET	Positron Emission Tomography
SPECT	Single Photon Emission Computered Tomography
QALY	Quality Adjusted Life Years
RCT	Randomized Clinical Trial
VTV	Volksgezondheid Toekomst Verkenning

Register

A

Acuut hartinfarct	7, 9-10, 19, 22-25, 29-31, 33, 139-159, 162
Advies	27, 29, 31, 43, 51, 169, 182, 184, 193, 212
Advisering	12, 27, 162, 193
Anamnese	20, 22, 26, 91, 164-166, 171, 191-192, 208
Artrose	7, 21, 23, 27-31, 33, 197, 207-223
Astma	20-21, 26-27, 32-33, 177-181, 183-188

B

Barrières	26, 100
Beloop	25, 27-29, 40, 43, 55, 79, 85, 88-90, 100, 107-108, 117, 119, 121, 123, 125-126, 128, 140, 148, 168, 178-180, 190-191, 193-194, 207-209, 212-213, 218

C

CARA	7, 11, 17, 20-21, 25-28, 30-31, 33, 177, 185, 188, 229
Case-finding	25-26, 92, 98, 227
CBS-Doodsoorzakenstatistiek	23-24
Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO)	116, 122-123, 163, 218, 222
Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS)	59, 147, 229
Chemotherapie	18, 33, 66, 69, 73-77, 79, 81
Chirurgie	11, 18, 20, 31, 37, 66, 69-74, 76, 79, 81-82, 135, 181, 185
Chirurgische interventies	16, 58, 70, 131-132, 171, 193, 207-209
Cochrane Collaboration	5, 9, 12, 23, 35, 38, 86, 100, 104, 131, 177-178
Comorbiditeit	109, 120, 164, 211, 227

Compliance	58, 173, 204
Consensus	70, 81-83, 102, 104, 116, 119-126, 130-131, 136, 161, 163, 166-167, 173, 175, 196, 202-203, 205, 214, 219, 220-221

Contact met de gezondheidszorg	16, 18, 25-26, 40-41, 45-46, 48, 50, 52, 54, 60, 66, 90, 98, 107, 116, 121, 125-127, 139, 162-163, 177, 179, 186, 189-190, 208-209
--------------------------------	--

COPD	20-21, 26-27, 33, 177-182, 184-188, 229
------	---

D

Depressie	7, 19, 27-28, 107-123, 125-126, 134-135, 210-212, 221
-----------	---

Diabetes mellitus	85-105
-------------------	--------

Dikke-darm- en endeldarmkanker	7, 23, 25, 34, 65-84
--------------------------------	----------------------

Dikke-darmkanker	18, 65-66, 80
------------------	---------------

Dokterdelay	10, 18, 26, 48, 50-51, 54, 60, 66, 148, 165
-------------	---

Doelmatig(heid)	7, 11-12, 15-16, 26, 31-32, 35-36, 38, 102, 193, 227
-----------------	--

E

Eerste lijn	86, 99, 101-102, 116-121, 163, 166, 171, 187, 193
-------------	---

Endeldarmkanker	7, 10-11, 18, 23-25, 27-28, 30-31, 33-34, 37, 65-84
-----------------	---

Epidemiologie	2, 5, 32, 40, 104, 107, 121, 125, 140, 178, 188-191, 226
---------------	--

Ergotherapie	21, 125, 133, 137, 207, 209-210, 216-217
--------------	--

Etiologie	85, 87, 189-190, 203
-----------	----------------------

Evalueren	9, 12, 37, 79, 182, 191
-----------	-------------------------

Evidence-based medicine (EBM)	22, 35, 37-38, 223, 227, 229
-------------------------------	------------------------------

F		Kosten	11, 15-16, 32, 35, 41, 60, 63, 68, 72, 78, 80, 112, 115, 132, 143, 150, 155, 165-166, 169, 185, 199, 201, 203, 221, 227
Farmacotherapie	19, 108-109, 111-114, 116, 118, 121	Kosten-effectief	26, 32, 80-81, 185, 200, 202-203
Feedback	11, 81, 102, 187	Kosten-effectiviteit	10-11, 15-17, 26, 31-32, 35, 41, 67, 79, 81, 170-171, 184, 196, 221
Follow-up	18, 20, 28, 54, 66, 68-69, 75, 77-83, 94-95, 104-105, 115, 119, 123, 131-133, 135-136, 167-168, 193-194, 196, 199, 204-205, 217-218, 223	Kosten-effectiviteits analyse (KEA)	10-12, 25, 32-33, 35, 71, 79-80, 185, 192, 199, 203, 227, 229
Fysiotherapie	10, 19, 21, 23, 29, 125, 133, 181, 183, 185, 207, 209-210, 214-216, 221, 223	Kwaliteit	9-12, 15, 22-23, 32-33, 36-37, 48, 62, 71-72, 77, 79-80, 85-86, 88-89, 98, 101, 104, 118, 125, 127, 130, 133-134, 137, 139-140, 157, 162, 167, 170-171, 177, 179-180, 185-186, 189, 195-196, 198, 202, 204, 209-211, 214, 217-219, 221, 227
G		Kwaliteit van leven	15, 23, 71, 77, 79, 88-89, 104, 127, 133, 137, 140, 157, 162, 167, 171, 179-180, 186, 218-219
Geestelijke Gezondheidszorg (GGZ)	107-108, 116, 118-121	Kwaliteit van zorg	36, 80, 85-86, 204, 221
Genezing	10, 15, 18, 23, 31, 41, 43, 48, 51, 60, 70, 190, 194	Kwaliteitsbeleid	36
Gezondheidsraad (GR)	36-37, 45, 62, 173, 229	Kwaliteitsmeting	12, 35
Gezondheidsvoorlichting (GVO)	26, 45, 211, 229	Kwaliteitsverbetering	80, 102
H		Kwaliteitsverbeteringsproject	11, 37
Hartfalen	7, 20, 26, 28, 33, 139-140, 145, 161-175, 179	L	
Huisarts(praktijk)	12, 26-27, 37, 45, 60, 86, 92-93, 99-104, 108, 116-123, 148-149, 163-166, 170--174, 177, 179-180, 182, 186-193, 200-208, 212-216, 226, 229	Landelijke Medische Registratie (LMR)	23-24, 229
I		Leefstijl	10, 12, 139, 171, 193
Immunotherapie	33, 66, 69-70, 77, 79, 81, 185	Levensverwachting	2, 5, 88, 227
Implementatie	11-12, 27, 35-36, 98-99, 101-102	Lichamelijk onderzoek	20, 22, 26, 68, 164-166, 171, 191-192, 208, 213
Incidentie	41-42, 46-47, 54-56, 59-60, 65-67, 71, 80, 85-86, 88, 96, 98, 147, 161, 199, 227	Logopedie	19, 125, 133-134, 137
Informatievoorziening	12, 40, 59, 203-204, 221	M	
Integraal Kankercentrum	66, 70, 73, 75, 80-81	Maatschappelijk werk	109
Intermediaire uitkomstmaten	36, 85, 89, 98-99, 129, 227	Medical audit	207, 215
K		Medicatie	19-20, 28-30, 32-33, 43, 48, 56, 93, 97, 100, 108, 110, 118-120, 126, 128-132, 136, 150, 166, 168, 170, 172, 182-184, 189-190, 196-197, 199, 207, 209, 213
KNCV	42, 45, 51-53, 58-61, 63, 226		

- Meta-analyse(s) 9, 16, 22, 24, 28, 44, 78, 86, 95, 110-115, 121-122, 125, 128-129, 134, 139, 141-146, 148, 150, 153, 155, 157, 177, 194, 210-212, 215, 218-220, 227
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) 9, 36, 38, 229
- Morbiditeit 16, 70-72, 74, 76, 78, 88, 96, 167, 227
- Mortaliteit 16, 67-68, 70, 72, 74, 78, 88, 96, 143, 145, 167-168, 199, 227
- N**
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) 86, 90, 92, 99, 101, 104, 121-122, 187, 191, 193, 229
- Nederlands Tuberculose Register (NTR) 10, 23, 41, 45, 48-51, 56, 59, 229
- Nederlandse Kanker Registratie (NKR) 65-66, 80, 229
- Neurochirurgie 125
- NHG-richtlijnen 18, 27, 116
- NHG-standaard(en) 18, 31, 89, 92, 99, 104, 116, 122, 164, 174, 187-189, 191-193, 196-197, 202-205
- O**
- Oefentherapie 21, 23, 31, 133-134, 137, 209, 211, 214-216, 221-222
- Onderhoudsmedicatie 20
- Onderzoeksbeleid 12
- Ontbrekende informatie 68, 156, 221
- Operatie 21, 70-72, 74-75, 77, 156, 202, 208
- Operatietechniek 21, 66, 70, 73, 219-220
- Opleiding 35, 187, 211-212
- Organisatie 32, 49, 58, 60
- Organisatie van de zorg 32
- Outcome 5, 12, 16, 23-24, 35, 66, 84, 104, 119, 122-123, 137, 157, 185, 204, 207, 211, 227
- P**
- Paramedische interventies 9, 20, 134, 207, 209
- Pathogenese 9, 22, 28, 33-34, 40, 85, 87, 125, 140, 177-178, 220
- Patholoog 11, 18, 37, 81
- Patiëntdelay 18, 25, 45-46, 49-51, 54, 60, 127, 147, 156, 208
- Patiëntenvoorlichting 45, 97, 125, 133
- Prevalentie 42, 46, 48, 57, 65, 85-88, 108, 117, 120, 122-123, 147, 155-156, 161, 171, 198-203, 227
- Preventie 2, 22, 34, 38, 41, 45, 58, 62, 66, 73, 85, 92-96, 99, 102-103, 111, 119, 122, 139, 147, 154, 157, 162-163, 167, 171, 185, 189, 194-196, 199-202, 208, 222
- Procesindicatoren 36, 85, 89-90, 99, 227
- Prognose 36, 104, 108, 117, 161, 165, 169, 171, 187, 199
- Prognostische factoren 40, 85, 88-89, 107, 125-126, 132, 140, 162, 178-179, 189-190, 208
- Protocollen 11, 35-36, 203
- Psychiatrie 107, 121-123, 226
- Psycho-educatieve interventies 21, 29, 209-212, 221
- Psychologisch(e) 16, 109, 113-114, 116, 133, 211, 216
- Psychotherapie(ën) 19, 109, 111-115, 118-120, 122-123
- Q**
- Quality Adjusted Life Years (QALY) 32, 81, 185, 229
- R**
- Radiologisch(e) 77, 82, 203, 208
- Radiotherapie 11, 18, 24, 28, 31, 37, 66, 68-71, 73-74, 76-77, 81

Randomized Clinical Trial (RCT)	5, 22, 35, 88, 94-95, 97, 116, 141, 177, 158, 229	Therapietrouw	10, 16, 18-21, 29-31, 34, 40-41, 43, 48, 51-55, 58, 61, 86, 99-101, 107, 120, 125, 131-135, 139, 149-156, 163, 168-170, 172, 177, 180, 182, 184, 186, 189, 195-197, 202, 210, 212-213, 215-219, 221, 228
Register	7, 10, 23, 41, 49, 59, 222, 229	Thuiszorg	181-183, 185, 187
Registratie(s)	5, 10, 12, 23-24, 29, 37-38, 49, 54, 56, 59, 62, 65, 80, 102, 119, 121, 187, 192, 204, 213, 218-219, 229	Toegang tot de zorg	26
Richtlijnen	5, 9-12, 16-17, 23, 26-28, 35-36, 62, 73, 86, 91-92, 98-100, 102, 116, 118, 120-121, 129, 168, 174, 181, 192, 203, 207, 214	Toegankelijkheid	9, 22-23, 35, 164, 171, 193
Risico factoren	18, 87, 92, 227	Toekomst(ige)	1-3, 5, 7, 33, 38, 40-41, 45, 56-58, 68, 79-81, 85, 102-104, 135, 153, 170-171, 184, 187, 197, 199, 201-203, 220-221, 225, 229
Risicogroep	18, 41, 50, 55-56, 62, 227	Toekomstige	7, 33, 40-41, 56, 79, 103, 135, 153, 170, 184, 199, 201-203, 220-221
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)	2, 4-7, 9-12, 15-38, 40-63, 65-105, 107-123, 125-159, 161-175, 177-223, 225-229, 231-232	Toekomstige ontwikkelingen	7, 33, 40-41, 56, 79, 135, 153, 170, 184, 220
S		Training	37, 109, 138, 216, 223
Scholing	36, 97	Tuberculose	7, 10, 18, 23, 25-26, 28-31, 33, 41-63, 229
Screening	19, 25-26, 30, 34, 38, 49, 52-55, 58-60, 67-68, 77, 80, 82-84, 92, 97, 101, 104, 147, 157, 163, 171, 188, 191, 200-201, 206	Tweede lijn	99, 101-102, 164, 170, 187
Specialist(en)	12, 26, 37, 67, 72, 80-81, 157, 163-164, 172, 193, 202-203, 208	V	
Standaard(en)	5, 12, 35-36, 47, 56, 62, 76, 81, 99, 101, 104, 110-111, 122, 163, 187, 191-192, 196, 198, 202, 223	Verbetering van de kwaliteit	12, 36-37, 104, 137, 167
Sterfte	5, 15-16, 19, 24, 29, 36, 60, 68, 75, 82, 89, 103, 139-147, 149, 151, 153-157, 162, 171, 179-181, 186, 227	Verbetering van de kwaliteit van zorg	36
Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheids- zorg (SIG)	24, 38, 84, 147, 207, 223, 229	Verloren levensjaren	65, 86, 125, 161, 178, 190, 227-228
Suikerziekte	7, 18, 25, 27, 30-31, 33, 36, 85-105, 141-142	Verpleegkundige(n)	61, 102, 151, 162, 166, 168-169, 171-173
Systematisch overzichtsartikel	16, 30, 35, 86, 100, 128, 144, 177	Verpleegkundige interventies	162, 166, 168-169
T		Voorlichting	61, 67, 93, 127, 137, 182, 209, 212, 215
Thema-rapport	26, 35, 65, 86, 92, 125, 139-140, 154, 161-162, 178, 190, 207, 219, 227	Vroege opsporing	21, 93, 127, 163, 171, 184, 187, 208
Therapie-ontrouw	30, 85, 131, 168, 170, 172, 195, 212	W	
		Wachtlijst(en)	21, 113-114, 180-181, 219-220, 228
		Wetenschappelijk onderzoek	9, 17, 34-35, 37, 137, 203, 220, 227

Z		Ziekenhuisopname(n)	167-168, 183
Zelf-management	12, 20-21, 27, 31-32, 183, 185-187, 209	Ziekte van Parkinson	7, 9, 19, 22, 33, 125-131, 133-136
Zelfbehandeling	27, 183	Zorgbeleid	9, 12
Ziekenfondsraad (ZFR)	35, 38, 108, 123, 229	Zweren van de maag en twaalfvingerige darm	7, 21, 25-26, 30-31, 33, 189-206
Ziekenhuis	2, 19, 24, 43, 45, 70, 82, 97, 100, 143, 145-149, 151, 154-155, 168-170, 183, 204, 225-226		