



Inhoud februari 2023 volume 22 nummer 1

Duiding

- Hormonale substitutietherapie bij postmenopauzale vrouwen blijft niet aanbevolen ondanks het verband met een verminderde incidentie van borstkanker bij vrouwen na hysterectomie
Jean-Paul Sculier 2
- Is er een verschil in het effect van zelfzorgprogramma's aangeboden aan patiënten met prediabetes op de incidentie van type 2-diabetes?
Michel Vanhaeverbeek 6
- Effecten van telehealth-interventies bij revalidatie na CVA
Alix Vanhaelen 10
- Wat is de toegevoegde waarde van verpleegkundigen voor de gezondheidszorg en de resultaten van patiënten in de eerstelijnszorg vergeleken met teams voor eerstelijnszorg zonder verpleegkundigen?
Thérèse Van Durme 13
- Behandeling van slapeloosheid bij volwassenen: welke farmacologische benadering?
Perrine Evrard 18

Hormonale substitutietherapie bij postmenopauzale vrouwen blijft niet aanbevolen ondanks het verband met een verminderde incidentie van borstkanker bij vrouwen na hysterectomie

Referentie

Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women's health initiative randomized clinical trials. JAMA 2020;324:369-80. DOI: 10.1001/jama.2020.9482

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenvermenging met dit onderwerp

Klinische vraag

Hoe effectief is de combinatie van oestrogeen en progestageen (als de baarmoeder aanwezig is) of alleen oestrogeen (als een hysterectomie uitgevoerd werd) versus placebo bij gezonde postmenopauzale vrouwen van 50-79 jaar uit de WHI-studies, in termen van borstkankerincidentie en mortaliteit door borstkanker?

Achtergrond

Minerva besloot in 2013, op basis van een systematische review van studies van het Women's Health Initiative (WHI) bij gezonde vrouwen tussen 50-79 jaar, dat hormonale substitutietherapie (HST) niet geïndiceerd is voor de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen, dementie of cognitieve stoornissen bij postmenopauzale vrouwen (1,2). Hormonale substitutietherapie was doeltreffend om na de menopauze fracturen door osteoporose te voorkomen. Deze behandelingsoptie is echter alleen gerechtvaardigd bij vrouwen met een hoog risico en voor wie geen andere behandeling mogelijk is. In 2013 waren er onvoldoende gegevens om het langetermijnrisico van HST-gebruik bij premenopauzale en postmenopauzale vrouwen onder de 50 jaar in te schatten. In 2020 verscheen een analyse van de twee WHI-studies met een langere follow-up (3).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- postmenopauzale vrouwen 50-79 jaar
- schriftelijke informed consent
- mammografie bij start van de studie niet suggestief voor kanker
- geen voorgeschiedenis van borstkanker
- verwachte overleving >3 jaar.

Studieprotocol

- het gaat om twee gerandomiseerde studies, één bij vrouwen met intacte baarmoeder en één bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen
 - interventie:
 - intacte baarmoeder: 0,625 mg/dag geconjugeerd equinoestrogeen (CEE) plus 2,5 mg/dag medroxyprogesteronacetaat (MPA)
 - hysterectomie: 0,625 mg/dag CEE alleen
 - comparator: placebo.

Uitkomstmeting

- primair eindpunt: incidentie van borstkanker
- secundaire eindpunten:
 - overlijden door borstkanker (borstkanker gevolgd door overlijden toegeschreven aan borstkanker)
 - overlijden na borstkanker (borstkanker gevolgd door overlijden als gevolg van gelijk welke oorzaak).

Resultaten

- in totaal namen 27 347 postmenopauzale vrouwen (mediane leeftijd 63 jaar) deel aan de twee studies over hormonale therapie; van de groep vrouwen met een baarmoeder werden er 8 506 gerandomiseerd naar CEE plus MPA versus 8 102 naar placebo; in de groep vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan, werden er 5 310 gerandomiseerd naar CEE versus 5 429 naar placebo; de eerste groep (mediane follow-up 18,9 jaar) werd stopgezet in 2002 na een mediane interventietijd van 5,6 jaar en de tweede groep (mediane follow-up 16,2 jaar) in 2004 na een mediane interventietijd van 7,2 jaar
- primair eindpunt:
 - CEE: significant lagere incidentie van borstkanker met HST: 238 gevallen (jaarlijkse incidentie 0,30%) versus 296 (jaarlijkse incidentie 0,37%): HR van 0,78 (met 95% BI van 0,65 tot 0,93; p=0,005)
 - CEE + MPA: significant hogere incidentie van borstkanker met HST: 584 gevallen (jaarlijkse incidentie, 0,45%) versus 447 (jaarlijkse incidentie 0,36%): cumulatieve HR 1,28 (met 95% BI van 1,13 tot 1,45; p<0,001)
- secundaire eindpunten:
 - overlijden door borstkanker
 - CEE: significant minder sterfgevallen door borstkanker: 30 (jaarlijkse sterfte, 0,031%) versus 46 (jaarlijkse sterfte, 0,046%) met placebo: HR 0,60 (met 95% BI van 0,37 tot 0,97; p=0,04).
 - CEE + MPA: geen statistisch significant verschil, met 71 sterfgevallen in de behandelingsgroep (jaarlijkse sterfte, 0,045%) versus 53 in de placebogroep (jaarlijkse sterfte, 0,035%): HR 1,35 (met 95% BI van 0,94 tot 1,95; p=0,11).
 - overlijden na borstkanker
 - CEE: geen significant verschil met 100 vrouwen (jaarlijkse sterfte, 0,12%) in de behandelingsgroep versus 121 (jaarlijkse sterfte, 0,15%) in de placebogroep: HR van 0,80 (met 95% BI van 0,60 tot 1,05; p=0,11)
 - CEE + MPA: geen significant verschil met 213 vrouwen (jaarlijkse sterfte, 0,16%) in de behandelingsgroep versus 172 (jaarlijkse sterfte, 0,13%) in de placebogroep: HR 1,19 (met 95% BI van 0,97 tot 1,47; p=0,10).

Besluit van de auteurs

Deze follow-upstudie op lange termijn van twee gerandomiseerde studies vindt een significant verband enerzijds tussen het voorafgaande gebruik van CEE alleen versus placebo en een lagere incidentie van borstkanker en mortaliteit door borstkanker bij vrouwen die een hysterectomie ondergingen en anderzijds tussen het gebruik van CEE plus MPA versus placebo en een hogere incidentie van borstkanker, zonder significant verschil in mortaliteit door borstkanker, bij vrouwen met een intacte baarmoeder.

Financiering van de studie

Het programma van het Women's Health Initiative werd gefinancierd door het NHLBI, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services.

Belangenvermenging van de auteurs

Verscheidene auteurs verklaarden belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het voornaamste doel van beide studies was om de baten en de risico's van hormonale therapie te onderzoeken met betrekking tot respectievelijk de preventie van coronaire hartziekten en het optreden van invasieve borstkanker. Beide studies moesten vroegtijdig worden stopgezet: de studie met CEE en MPA in 2002 wegens een overmatig aantal vasculaire complicaties (8 longembolieën, 8 CVA's, 7 coronaire gebeurtenissen) en borstkanker (ongunstige risico-batenverhouding) en de studie met CEE alleen in 2004 wegens een overmatig aantal CVA's (8 per 10 000 vrouwen per behandeljaar). De deelnemers werden per post op de hoogte gebracht dat ze de studiemedicatie onmiddellijk moesten staken. Uit bevestigingen die plaatsvonden 8-12 maanden na de interventie, bleek dat het gebruik van hormonale therapie buiten het protocol beperkt was: 4,3% in de 'CEE+MPA'-groep en 4,5% in de groep met CEE alleen. Uit latere evaluaties, jaarlijks verzameld tussen 2005 en 2010, bleek dat minder dan 4% van de vrouwen zelf hormonale therapie gebruikte. De eindevaluatie in 2011-2012 wees uit dat het gebruik van hormonale therapie laag bleef (<4%). De in deze publicatie gerapporteerde resultaten zijn dus vrij 'zuiver' en geven interessante informatie over de effecten van hormonale substitutietherapie op het risico om borstkanker te ontwikkelen (vrouwen met een intacte baarmoeder) of borstkanker te vermijden (vrouwen die een hysterectomie ondergingen). De HR's voor het borstkankerrisico bleven in beide studies stabiel na de behandelinterventie. Gezien de vroegtijdige beëindiging van de studie kunnen de niet-significante resultaten voor sterfte door borstkanker alleen als verkennend beschouwd worden door een tekort aan power.

Beoordeling van de resultaten

De enige conclusie die we voor de medische praktijk kunnen trekken is dat dit soort HST niet mag worden gebruikt bij postmenopauzale vrouwen vanwege de cardiovasculaire toxiciteit die met deze hormonale therapie gepaard gaat. De twee studies waren niet alleen opgezet om na te gaan of deze hormonale therapie de incidentie van borstkanker zou verminderen, maar ook of ze beschermt tegen ischemische cardiomyopathie. De studies kwamen echter tot tegenstrijdige bevindingen. De studies werden stopgezet wegens een te hoog aantal complicaties (myocardinfarct, CVA, longembolie), ook al resulteerde dit niet in een verhoogde algemene of cardiovasculaire mortaliteit (4). We benadrukken dat gerandomiseerde studies, om voor de hand liggende ethische redenen, niet de beste manier zijn om de ongewenste effecten van therapeutische interventies aan te tonen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In 2022 beveelt de US Preventive Services Task Force aan om geen combinatie van oestrogeen en progestageen voor te schrijven in het kader van de primaire preventie van chronische aandoeningen bij postmenopauzale vrouwen en evenmin oestrogeen voor hetzelfde doel te gebruiken bij postmenopauzale vrouwen die een hysterectomie ondergingen (5). Het Franse tijdschrift *Prescrire* stelt dat hormonale behandelingen voor de menopauze, lokaal of algemeen, moeten worden vermeden bij vrouwen met een risico van arteriële of veneuze trombo-embolische gebeurtenissen of van oestrogeenafhankelijke tumoren zoals borst- of endometriumkanker (6). Om problemen van vaginale droogheid te beperken, is, bij onvoldoende effect van een hydraterende of lubrificerende vaginale gel, een vaginaal oestrogeen met minimale werkzame dosis te overwegen voor patiënten met ernstig ongemak. Hormonale substitutietherapie met minimale werkzame dosis en de kortst mogelijke duur is een optie bij zeer ernstig ongemak dat niet kan worden verlicht.

Besluit van Minerva

Volgens de auteurs van deze follow-upstudie op lange termijn van twee gerandomiseerde studies is er enerzijds een significant verband tussen het gebruik van CEE versus placebo bij vrouwen die reeds een hysterectomie hebben ondergaan en een lagere incidentie van borstkanker en mortaliteit door borstkanker, en anderzijds een significant verband tussen het gebruik van CEE plus MPA versus placebo

bij vrouwen met een intacte baarmoeder en een hogere incidentie van borstkanker, maar zonder significant verschil in mortaliteit door borstkanker. Minerva oordeelt dat deze hormonale behandelingen moeten worden vermeden vanwege hun ongunstige risico-batenverhouding en dat de aanbeveling uit 2013 over hormonale substitutietherapie overeind blijft.

Referenties

1. De Weirdt S, Lemiengre M. Hormonale substitutietherapie ter preventie van postmenopauzale chronische aandoeningen? Minerva Duiding 15/10/2013.
2. Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med* 2012;157:104-13. DOI: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00466
3. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA* 2020;324:369-80. DOI: 10.1001/jama.2020.9482
4. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2017;318:927-38. DOI: 10.1001/jama.2017.11217
5. US Preventive Services Task Force; Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022;328:1740-6. DOI: 10.1001/jama.2022.18625
6. Rédaction Prescrire. Troubles liés à la ménopause. L'essentiel sur les soins de premier choix. Prescrire, actualisation sept. 2022.

Is er een verschil in het effect van zelfzorgprogramma's aangeboden aan patiënten met prediabetes op de incidentie van type 2-diabetes?

Referentie

Sun C, Lei Y, Lin Z, et al. Effects of self-care programs on the incidence of diabetes among adults with prediabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs* 2022;10.1111/jocn.16384. DOI: 10.1111/jocn.16384

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wijzig de incidentie van type 2-diabetes bij volwassen patiënten (ouder dan 18 jaar) met prediabetes die systematisch een zelfzorgprogramma aangeboden versus een klassieke behandeling en algemeen advies aangeboden krijgen? Wat zijn de gewenste structurele componenten en de belangrijkste inhoudelijke elementen?

Achtergrond

Type 2-diabetes wordt voorafgegaan door een min of meer langere periode waarin de – asymptomatische – patiënt abnormale glykemiewaarden heeft zonder aan de criteria voor diabetes te voldoen. Men kan dit stadium opsporen en het is goed aangetoond dat leefstijlinterventies de incidentie van diabetes wijzigen, voornamelijk door het optreden van de aandoening uit te stellen (1,2). De screeninginstrumenten blijven echter van wisselende kwaliteit (3,4) en de klinische voordelen op lange termijn zijn twijfelachtig (3-5). Het is overigens niet eenvoudig om patiënten te blijven motiveren om een gezonde levensstijl vol te houden tot de klinische effecten ervan kunnen worden vastgesteld. Zelfzorg is een techniek die reeds positieve effecten heeft getoond, maar de methodologische beperkingen van de studies hierover zijn niet goed gedocumenteerd (6). Het begrip zelfzorg wordt als MeSH-term gedefinieerd als *"het verlenen van gezondheidszorgdiensten door de patiënt zelf, zijn familie of vrienden, terwijl deze diensten gewoonlijk door een gezondheidsprofessional verleend worden"* (7). Zelfzorg verschilt van patiënteducatie die wordt gedefinieerd als *"het aanleren of trainen van patiënten met betrekking tot hun eigen gezondheidsnoden"* (8). Het is in deze context van onzekerheid van bewijs en het belang op het vlak van volksgezondheid dat een nieuwe meta-analyse verscheen over de preventie van type 2-diabetes door het aanbieden van educatie aan patiënten met prediabetes via zelfzorgprogramma's (9).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse van RCT's.

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Embase, Cochrane, CINAHL, PsycINFO, Wanfang, CNKI, Chinese Biomedical Database en Open Gray ; bibliografische referentielijsten.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - RCT's gepubliceerd van januari 2002 tot december 2021
 - patiënten van 18 jaar en ouder, met prediabetes volgens de ADA-criteria

- interventie: zelfzorg opgestart door een gezondheidsprofessional
- comparator: standaardzorg of gezondheidseducatie
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van diabetes, behandeling met hypoglykemische medicatie, zwangerschap of borstvoeding; studies die alleen programma's voor gezondheidseducatie onderzochten
- er werden 10 167 studies gevonden, waarvan men er uiteindelijk 15 includeerde en er 14 in aanmerking kwamen voor de meta-analyse; de follow-up varieerde van 3 maanden tot 4,2 jaar (gemiddeld 3,11 jaar).

Bestudeerde populatie

- in totaal werden 7 401 patiënten geïncludeerd: 3 710 in de interventiegroep en 3 691 in de controlegroep; de gemiddelde leeftijd van de patiënten bedroeg 52,6 jaar.

Uitkomstmeting

- eindpunt: incidentie van diabetes
- de zelfzorginterventies worden in detail besproken zodat de studies kunnen worden gegroepeerd volgens volgende classificatie: face-to-face of niet, met of zonder brochure, langer of korter dan een jaar, individuele educatie of educatie in team
- subgroepanalyses op basis van structurele componenten werden uitgevoerd
- er gebeurde een kritische analyse om de basiselementen van de inhoudelijke componenten te veralgemenen.

Resultaten

- de resultaten worden voorgesteld in 9 forest plots: een globale meta-analyse gevolgd door 8 meta-analyses met de studies gegroepeerd volgens de hogergenoemde educatiedomeinen
- primair eindpunt: incidentie van diabetes (14 studies, 3 672 patiënten in de interventiegroep versus 3 651 patiënten in de controlegroep): OR 0,58 met 95% BI van 0,46 tot 0,73; $p < 0,001$; $I^2 = 47\%$; random-effectsmodel
- subgroepanalyses: de OR en de BI voor de 8 'secundaire' meta-analyses zijn weergegeven in volgende tabel:

Type Educ	Face-to-face	Op afstand	Indiv	Team	Met broch	Zonder broch	Duur <1 jaar	Duur >1 jaar
OR	0,55	0,61	0,45	0,64	0,53	0,63	0,41	0,63
BI	0,42 tot 0,73	0,40 tot 0,92	0,30 tot 0,68	0,50 tot 0,82	0,42 tot 0,69	0,45 tot 0,88	0,26 tot 0,64	0,50 tot 0,79

Legende: Educ = educatie ; Indiv = individuele educatie ; Team = educatie in een team ; broch = brochure

- de verschillende paren van educatietypes (bv. 'face-to-face' en 'op afstand') worden onderling vergeleken via een Z-toets, zonder vaststelling van significantie (alle betrouwbaarheidsintervallen overlappen).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zelfzorgprogramma's doeltreffend zijn om de incidentie van type 2-diabetes bij patiënten met prediabetes te verminderen; dit effect wordt gezien bij verschillende vormen of inhouden van programma's of methoden, zonder dat een vorm of methode als beste naar voren geschoven kon worden.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door de Natural Science Foundation van de provincie Jiangsu in China.

Belangenvermenging van de auteurs

De auteurs verklaren dat zij geen belangenconflicten hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De globale meta-analyse lijkt goed uitgevoerd, zowel wat de selectie van de studies als de statistische analyse betreft. De auteurs volgden de PRISMA-aanbevelingen.

De funnel plot wijst op publicatiebias, maar de sensitiviteitsanalyse lijkt geruststellend. De kwaliteit van de geïncludeerde studies werd beoordeeld met behulp van het RoB-instrument van de Cochrane Collaboration. Er is twijfel over het risico van bias bij de blinding voor 4 studies en een significant risico van bias voor 8 studies, wat ons vertrouwen in de geobserveerde resultaten uiteraard vermindert. Voor de resultaten van de 8 meta-analyses waarin de studies zijn ingedeeld volgens de kenmerken van de zelfzorgprogramma's, is er waarschijnlijk sprake van een 'opportunity bias' aangezien de auteurs ervoor kozen om deze studies retrospectief in te delen volgens criteria waarvan de klinische relevantie niet vaststaat. Bovendien lijken de beschrijvingen van de interventies te vaag voor een rationele classificatie, ook al beweert men sommige teams te hebben gecontacteerd om meer details te bekomen. Deze resultaten hebben daarom wellicht geen bewijskracht. Het idee om de inhoud of de vorm van zelfzorgprogramma's onderling te vergelijken is betwistbaar omdat ze bij voorkeur worden afgestemd op de individuele patiënt. Daarenboven, wanneer een term (hier 'zelfzorg') verschillende mogelijke benaderingen omvat, wordt aan de auteurs vaak gevraagd om exact aan te geven welk onderdeel van het programma bewijskracht aanlevert. Het begrip 'zelfzorg' leidt tot verwarring wegens dubbelzinnigheid en past waarschijnlijk niet in het kader van deze systematische review. De auteurs geven een onduidelijke definitie van het begrip. Men moet al de geïncludeerde studies raadplegen om te achterhalen wat eronder wordt verstaan. Tabel 2 van deze review toont duidelijk dat het professionals zijn die de educatie geven. Het Britse artikel van Yates dat in deze meta-analyse is opgenomen, heeft overigens tot doel om na te gaan of 'de verbeteringen in de glykemiecontrole dankzij het gestructureerde educatieprogramma PREPARE na 24 maanden behouden bleven'. Er is dus geen sprake van programma's die erop gericht zijn de zorg die gewoonlijk door professionals wordt verleend over te laten aan patiënten. In de moderne diabetologie, en met name bij preventieve maatregelen voor type 2-diabetes, hebben de praktijkrichtlijnen het over opleiding (educatie) van patiënten met betrekking tot hun eigen gezondheidsnoden (10).

Beoordeling van de resultaten

De selectie van de auteurs resulteert in 12 RCT's uitgevoerd in niet-Europese populaties en 2 in het Verenigd Koninkrijk. Het gewicht van deze laatste 2 studies in de globale meta-analyse bedraagt in totaal 4,9%. De auteurs hadden andere studies kunnen selecteren. Bijvoorbeeld een Britse RCT die 1 028 deelnemers, met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar, onder de loep nam, waarbij de OR 0,54 (95% BI van 0,34 tot 0,85) bedroeg (12). Aangezien we weten dat patiënten van Aziatische oorsprong (hier +/- 50 jaar, zie hierboven), in vergelijking met Kaukasische patiënten, vroeger in hun leven en bij een lagere BMI het risico lopen om type 2-diabetes te ontwikkelen, vermindert dit beduidend de mogelijkheden tot veralgemening (12). Een belangrijk probleem voor de interpretatie van de resultaten is dus de overwegend Aziatische populatie die in deze systematische review is opgenomen. Zelfzorgprogramma's vergen een persoonlijke investering van de patiënt. Mogen we wel veronderstellen dat een Aziatische patiënt, met een andere culturele achtergrond, op dezelfde manier zal reageren als een westerse patiënt wanneer hem wordt gevraagd om persoonlijk te investeren in zijn gezondheid? De auteurs brengen geen andere belangrijke meta-analyses ter sprake. Een voorbeeld is de meta-analyse van Hemmingsen et al. (4 511 patiënten, 11 RCT's, RR 0,57 met 95% BI van 0,50 tot 0,64) waaruit blijkt dat de toevoeging van lichaamsbeweging én dieet waarschijnlijk doeltreffend is in de preventie van type 2-diabetes (13): elk educatieprogramma zou zich dus daarop moeten richten. Ten slotte voerden de auteurs hun meta-analyse niet uit met het oog op mogelijke cardiovasculaire winst op lange termijn; deze winst lijkt controversieel (3) of zelfs onbestaande

volgens een recentere meta-analyse (14). Evenmin wordt ingegaan op het belang van controle van andere risicofactoren dan glykemie bij de aanpak van type 2-diabetes (15). Deze concepten zijn cruciaal voor het uitstippelen van ons gezondheidsbeleid. Rekening houdend met de huidige stand van het wetenschappelijk bewijs moet men deze bevindingen zien in een langetermijnperspectief van micro- en macrovasculaire preventie bij type 2-diabetes, zowel upstream, namelijk het aanleren van een evenwichtige voeding op jonge leeftijd (vanaf de lagere school) als downstream, namelijk de controle van alle andere risicofactoren dan glykemie, en met name roken, wat vaak verwaarloosd wordt.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Belgische richtlijn voor type 2-diabetes (Domus Medica/SSMG) formuleert geen specifieke aanbeveling voor de preventie van diabetes bij de patiënt met prediabetes (16). NICE (2017) beveelt systematische screening op prediabetes aan bij risicopatiënten (risicocalculator beschikbaar op 'riskcore.diabetes.org.uk') en standaard interventie maatregelen zoals lichaamsbeweging, gewicht en voeding, met gedetailleerde aanbevelingen voor gezondheidsprofessionals, namelijk het uitvoeren van een gezondheidsbilan tussen 40 en 74 jaar, de toegang tot hypocalorische dieetprogramma's, programma's voor lichaamsbeweging, enzovoort (17).

Besluit van Minerva

Uit deze systematische review met meta-analyse en met aanzienlijke methodologische beperkingen blijkt dat zelfzorgprogramma's - een dubbelzinnig en waarschijnlijk ongepast begrip in deze review - de progressie naar type 2-diabetes bij patiënten met prediabetes kunnen vertragen of stoppen. De auteurs oordelen dat kwaliteitsvolle studies nodig zijn om het beste type interventie te bepalen. Dit soort studies lijken echter een illusie omdat een zo gepersonaliseerd mogelijke aanpak centraal staat, uiteraard binnen een structuur die compatibel is met de zorgsetting en met het type van zorgstructuur.

Referenties: zie website

Effecten van telehealth-interventies bij revalidatie na CVA

Referentie

Saragih ID, Tarihoran D, Batubara SO, et al. Effects of telehealth interventions on performing activities of daily living and maintaining balance in stroke survivors: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Clin Nurs* 2022;31:2678-90. DOI: 10.1111/jocn.16142

Duiding

Alix Vanhaelen, kinésithérapeute
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat zijn de effecten van telehealth op het evenwicht en de autonomie bij het uitvoeren van activiteiten van het dagelijks leven (ADL) bij patiënten die een CVA hebben doorgemaakt?

Achtergrond

Tijdens de SARS-CoV-2-pandemie pasten veel gezondheidsdiensten zich aan door telehealth-procedures toe te passen (1). Personen die een CVA overleven, volgen doorgaans revalidatie om de motoriek, het evenwicht, de activiteiten van het dagelijks leven (ADL) en de levenskwaliteit te verbeteren (2,3). Bij deze patiënten zou telehealth, gedefinieerd als alle interventies geleverd via telecommunicatiemiddelen (bijvoorbeeld berichten, telefoongesprekken of videobellen), het effect van conventionele behandelingen vergroten (4) en een gepast alternatief kunnen zijn voor de gebruikelijke revalidatiezorg (2). Deze systematische review wil deze hypothese onderbouwen binnen een snel evoluerend domein (5).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses.

Geraadpleegde bronnen

- Academic Search Complete, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), EMBASE, MEDLINE, PubMed, OVID (UpToDate), Web of Science, Google Scholar
- zoekopdrachten uitgevoerd tot 25 april 2021.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - mensen die een CVA hebben overleefd
 - implementatie van telehealth (via videobellen, berichten en telefoongesprekken)
 - gerandomiseerde gecontroleerde studies, gepubliceerd in het Engels
- exclusiecriteria:
 - volledige tekst niet beschikbaar
- beoordeling van het risico op bias: volgens Cochrane (RoB-2-tool).

Bestudeerde populatie

- van de 60 studies die in aanmerking kwamen, werden er 14 geselecteerd:
 - 1 367 patiënten
 - leeftijd: 41 tot 75 jaar
 - 10 landen

- setting van de interventie: gemeenschap (5), thuis (2), ziekenhuis (4), langdurige zorg (1), neurologisch revalidatiecentrum (1), nationale CVA-vereniging (1)
- interventieperiode: 1-12 maanden
- zeer heterogene interventievormen, variërend van eenvoudig videobellen tot gemengde interventies met, naast huisbezoeken, reminders en telefoontjes of het gebruik van mobiele toepassingen of sensoren.

Uitkomstmeting

- eindpunten:
 - autonoom uitvoeren van activiteiten van het dagelijks leven: Modified Barthel-index, Barthel-index, Late-Life Function and Disability Instrument
 - evenwicht: Berg Balance Scale
- statistische analyse: omdat de studies verschillende schalen gebruikten voor hetzelfde eindpunt, werden gestandaardiseerde gemiddelde verschillen (SMD) en hun 95% betrouwbaarheidsintervallen berekend.

Resultaten

- voor de **activiteiten van het dagelijks leven** werden de gegevens van 6 artikels met 190 patiënten gepoold; er werd een statistisch significant verschil (SMD van 0,45 met 95% BI van 0,12 tot 0,78; $p=0,01$) gevonden in het voordeel van de interventiegroep versus de controlegroep; de forest plot toont weinig statistische heterogeniteit tussen de studies ($I^2=21,51\%$)
- wat het **evenwicht** betreft, werden de gegevens van 3 studies met 90 patiënten gepoold; er was geen significant statistisch verschil tussen de twee groepen; de forest plot liet geen statistische heterogeniteit zien tussen de studies ($I^2=0,00\%$)
- voorts beschouwde men de geïncludeerde studies als laag risico van bias.

Besluit van de auteurs

Telehealth-interventies hebben positieve effecten op de ADL van patiënten die een CVA hebben overleefd. Toekomstige studies over telehealth moeten focussen op de essentiële componenten van telehealth-interventies om de toepassing ervan door klinici en patiënten na een CVA te vergemakkelijken en om de positieve effecten ervan in verschillende settings te behouden.

Financiering van de studie

Dit wordt niet geëxpliciteerd in het artikel.

Belangenconflicten van de auteurs

Dit wordt niet geëxpliciteerd in het artikel.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Twee onafhankelijke onderzoekers, en een derde in geval van conflict, gebruikten een kwalitatief goede methodologie om aan de hand van relevante trefwoorden artikels te zoeken en te selecteren. Ze beoordeelden bovendien de kwaliteit van de artikels met behulp van de Cochrane-tools.

Er werden slechts 14 studies geselecteerd, waarvan 7 gebruikt voor de meta-analyses, hetgeen de statistische power beperkt en resulteert in brede betrouwbaarheidsintervallen. Databanken zoals PsychInfo en Scopus werden niet geraadpleegd. Er werden alleen Engelstalige RCT's geselecteerd en er lijken geen referentielijsten te zijn doorzocht. Voorts geven de geselecteerde studies niet steeds een beschrijving van de potentiële methodologische bias (bv. allocation concealment of analyse volgens 'intention-to-treat'). Bovendien is er op verschillende plaatsen sprake van enige verwarring:

- In het PRISMA-diagram worden 8 databanken vermeld inclusief Google Scholar zonder resultaten, terwijl de auteurs in de methodesectie 7 databanken vermelden zonder Google Scholar.
- In hetzelfde diagram worden 410 artikels geëxcludeerd op basis van titel en abstract, terwijl we bij het optellen van elke reden voor exclusie aan 407 komen.
- Voor de resultaten inzake ADL verwijzen de auteurs naar 6 artikels, maar worden er slechts 5 geciteerd in de tekst en opgenomen in de grafieken.

Interpretatie van de resultaten

De geselecteerde studies hebben een beperkte statistische heterogeniteit en zijn afkomstig uit verschillende landen met een verschillende zorgcontext, wat de extrapoleerbaarheid van de resultaten versterkt. Bovendien zijn de resultaten van deze systematische review consistent met ander onderzoek dat een verbetering laat zien op het vlak van ADL dankzij het gebruik van technologieën zoals games, telerevalidatie, virtual reality, sensoren en tablets (4,6,7). Er bestaat echter een aanzienlijke klinische heterogeniteit, met name wat betreft de settings (zorglijnen) en de interventies (soort therapeut, mix en intensiteit van de interventies, enzovoort). Dat noopt ons tot grote voorzichtigheid bij de interpretatie van de resultaten. Hoewel de review ook paramedische interventies includeert, wat een meerwaarde is qua multidisciplinariteit, had slechts een minderheid betrekking op de eerstelijnszorg. Belangrijke evaluatiecriteria zoals tevredenheid, therapietrouw of het risico van ongelijke toegang wegens de ‘digitale kloof’ worden niet besproken. De klinische relevantie van een statistisch significant verschil in een meta-analyse is moeilijk te beoordelen, maar in het algemeen kan men een gestandaardiseerd gemiddeld verschil van 0,45 omschrijven als ‘klein tot matig’. Ten slotte worden de mogelijke belangenconflicten en de studiefinanciering in het artikel niet toegelicht en werd bias door sponsoring in de geïncludeerde studies niet beoordeeld.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In Frankrijk publiceerde de Haute Autorité de Santé een richtlijn over de kwaliteit en de veiligheid van teleconsultatie- en tele-expertisepraktijken. De richtlijn geeft voornamelijk advies over hun toepassing (8).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses vertoont enkele methodologische tekortkomingen en suggereert dat telehealth-interventies bij patiënten na een CVA een statistisch significant, maar onzeker klinisch relevant effect hebben op het uitvoeren van activiteiten van het dagelijks leven, maar niet op het evenwicht.

Referenties: zie website

Dit artikel kwam tot stand tijdens de Schrijversdag van Minerva in september vorig jaar. Onder begeleiding van ervaren redactieleden werkten nieuwe auteurs, zowel artsen als paramedici, aan de duiding van een artikel dat door Minerva geselecteerd werd. Zoals altijd werd de duiding peer-reviewed door de redactie.

Wat is de toegevoegde waarde van verpleegkundigen voor de gezondheidszorg en de resultaten van patiënten in de eerstelijnszorg vergeleken met teams voor eerstelijnszorg zonder verpleegkundigen?

Referentie

Lukewich J, Asghari S, Marshall EG, et al. Effectiveness of registered nurses on system outcomes in primary care: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2022;22:440. DOI: 10.1186/s12913-022-07662-7

Duiding

Thérèse Van Durme, infirmière spécialisée, Institut de Recherche Santé et Société (IRSS), UCLouvain
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is de toegevoegde waarde van eerstelijnsverpleegkundigen voor de gezondheidszorg en de zorgverlening in vergelijking met gebruikelijke zorg of zorg die door andere beroepsgroepen dan verpleegkundigen wordt verleend?

Achtergrond

In eerstelijnspraktijken verlenen verpleegkundigen uitgebreide zorg aan een breed scala van patiënten. Zij integreren in toenemende mate multiprofessionele eerstelijnszorgpraktijken en dit verschijnsel groeit nog. Als gevolg daarvan zijn beleidsmakers en beheerders van de gezondheidszorg over de hele wereld op zoek naar bewijsmateriaal over hoe verpleegkundigen het best kunnen worden ingezet in teams voor eerstelijnszorg. Er bestaan verschillende soorten verpleegkundigen: ze kunnen worden onderscheiden volgens hun initiële opleiding (hoger secundair niveau, bachelor, master), volgens hun specialiteit (voor een doelpubliek volgens de leeftijd (neonatologie, pediatrie, geriatrie)) of volgens een groep pathologieën (oncologie, diabetologie, zelfs palliatieve zorg, en andere). Deze studie richt zich op verpleegkundigen met een bachelordiploma, wat overeenstemt met het bachelordiploma algemene verpleegkunde in België. Tot nu toe waren de meeste studies gericht op de doeltreffendheid van verpleegkundigen in ziekenhuizen, waarbij werd gekeken naar hun invloed op het verminderen van ongewenste gebeurtenissen (1). Een synthese van wat verpleegkundigen kunnen bijdragen aan de patiëntenzorg (doeltreffendheid) in de eerstelijnsgezondheidszorg en wat dit betekent voor de organisatie van het werk (kosten) leek ons relevant om te bespreken.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review volgens de methodologie van het Joanna Briggs Institute (2).

Geraadpleegde bronnen

- CINAHL, MEDLINE Complete, PsychINFO en EMBASE
- ProQuest Dissertations and Theses en MedNar, voor de grijze literatuur
- vervolgens onderzochten de auteurs Google Scholar, lijsten van professioneel erkende websites en de documenten waarnaar werd verwezen.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - alleen kwantitatief onderzoek werd geïncludeerd (RCT, pre-post gecontroleerde studies), beperkt tot Engelstalige publicaties
 - studies gericht op verpleegkundigen met een bachelordiploma of gelijkwaardig diploma
 - studies op het niveau van eerstelijnssteams

- eindselectie van in totaal 29 artikels
- exclusiecriteria:
 - studies gericht op verpleegkundigen in 'geavanceerde praktijk'
 - studies die het type verpleegkundige niet specificeren (bv. verpleegkundigen in het algemeen)
 - studies die zich buiten de eerstelijnszorg bevinden
 - studies die geen verpleegkundige interventies onderzochten
 - studies die een verpleegkundige opleiding in een gespecialiseerd domein vereisen.

Bestudeerde populatie

- er werden uiteindelijk 13 977 artikels gevonden, gepubliceerd tussen 1996 en 2021; na toepassing van de in- en exclusiecriteria werden er 29 geselecteerd; de studies kwamen uitsluitend uit het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten, Canada, Australië en Nieuw-Zeeland; de steekproefomvang varieerde van 126 tot 1 906 patiënten; 17 artikels beoordeelden het effect van verpleegkundige interventies op de gezondheidszorg (werkdruk, kosten, gebruik van diensten en ongewenste effecten na ziekte) en 15 hadden betrekking op de zorgresultaten.

Uitkomstmaten

- inclusiecriteria:
 - alle uitkomstmaten die de bijdrage van de verpleegkundige zorg aan de zorgresultaten aantonen, namelijk:
 - functionele resultaten over gezondheid (fysiek, sociaal, cognitief en mentaal functioneren)
 - vaardigheden voor zelfzorg
 - klinische resultaten (zoals frequentie en ernst van bepaalde symptomen)
 - preventie van ongewenste gebeurtenissen (zoals valpartijen, verwondingen, ziekenhuisopnames of ziekenhuisinfecties)
 - kennis en betrokkenheid van de patiënt (bijvoorbeeld ziekte, behandeling, beheer)
 - tevredenheid van de patiënt
 - of hun impact op de gezondheidszorg, namelijk:
 - werklust, gebruik van diensten en kosten
- exclusiecriteria: niet duidelijk omschreven.

Resultaten

- wegens de aanzienlijke heterogeniteit van de gevonden studies werden de resultaten voorgesteld in een narratieve synthese
- in het algemeen suggereren de resultaten dat eerstelijnsverpleegkundigen een impact hebben:
 - op het verlenen van passende zorg van hoge kwaliteit die voldoet aan de behoeften van de patiënten; de verpleegkundige zorg kan worden afgestemd op specifieke gezondheidstoestanden, waaronder diabetes, seksueel overdraagbare aandoeningen, coronaire hartziekten en obesitas
 - bij de uitvoering van preventieve screeningdiensten en de bevordering van gezondheidsgedrag, zoals vragen om te stoppen met roken en voorlichting over voetverzorging bij diabetici
 - over de doeltreffendheid van de gezondheidszorg, met inbegrip van medicatiebeheer, triage van patiënten, preventie en beheer van chronische ziekten, beheer van acute ziekten/aandoeningen, educatieve interventies, seksuele gezondheid, het bevorderen van gezondheid en zelfinterventies, zoals ondersteuning bij het stoppen met roken en bevordering van lichaamsbeweging.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de resultaten erop wijzen dat eerstelijnsverpleegkundigen invloed hebben op het verlenen van eerstelijnszorg van goede kwaliteit en dat de door verpleegkundigen verleende zorg de door andere zorgverleners verstrekte eerstelijnszorg kan aanvullen en mogelijk verbeteren. Verder onderzoek op dit gebied is belangrijk om het beleid inzake het werkkterrein van verpleegkundigen te verfijnen, om het effect van door verpleegkundigen geleide zorg op de resultaten te bepalen en om de infrastructuur van de eerstelijnszorg en het systeembeheer te helpen verbeteren om aan de zorgbehoeften te voldoen.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door Memorial University en het Department of Health & Community Services, Government of Newfoundland and Labrador, Canada.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review maakt gebruik van voor het onderzoeksonderwerp relevante databanken en volgt de aanbevelingen voor een correcte identificatie van de meest relevante bronnen in functie van de inclusiecriteria (identificatie van bronnen door twee onafhankelijke onderzoekers, creatie van instrumenten voor dataverzameling en -analyse en het testen daarvan), zoals aanbevolen door de JBI- en PRISMA-methodologie (2,3). De methodologische kwaliteit van de studies werd beoordeeld met het instrument Integrated Quality Criteria for Review of Multiple Study Designs (ICROMS), dat een lijst van kwaliteitscriteria bevat die specifiek zijn voor elk type studie alsook een 'beslissingsmatrix' die de minimumdrempel aangeeft waaraan elk type studie moet voldoen om als voldoende betrouwbaar te worden beschouwd (4). Op basis van deze beoordeling moest men geen studies uitsluiten die aan de in- en exclusiecriteria voldeden. De uitkomstmaten die gevoelig zijn voor verpleegkundige interventies werden gedefinieerd uit het Nursing Role Effectiveness Model. Daarin worden interventies gespecificeerd die "relevant zijn, binnen het domein van de verpleegkundige praktijk vallen en waarvoor empirisch bewijs bestaat dat de bijdrage en de interventies van verpleegkundigen aan de uitkomstmaten koppelt" (5,6). De uitkomstmaten omvatten deze van het Nursing Role Effectiveness Model, maar zijn er niet tot beperkt.

De keuze om de resultaten op narratieve wijze voor te stellen is coherent gezien de heterogeniteit van de interventies, de uitkomstmaten en de comparators, waardoor geen meta-analyse mogelijk is. Anderzijds zou de voorstelling van de numerieke resultaten in Minerva alleen zin hebben gehad, mocht een methodologische kritiek van elk artikel afzonderlijk zijn uitgevoerd, wat niet de bedoeling is van deze duiding. De auteurs wijzen erop dat verscheidene studies geen rekening hielden met structurele elementen van de interventie door verpleegkundigen, zoals hun opleidingsniveau, aantal jaren beroepservaring en de context van de zorgsetting. De bestudeerde verpleegkundige interventie werd vaak slechts onnauwkeurig beschreven. Deze elementen kunnen van invloed zijn op de waargenomen resultaten. De auteurs benadrukken ook het belang van longitudinaal onderzoek zodat met behulp van cohortstudies ook rekening gehouden kan worden met langetermijneffecten op ziekte en sterfte.

Ten slotte wordt erop gewezen dat de studies werden uitgevoerd in een Angelsaksische zorgcontext, die verschilt van de onze. De waarde van een systematische review van een te breed onderwerp is twijfelachtig. Dit wekt de indruk van een 'catch-all'-studie die voldoet aan politieke maar niet aan wetenschappelijke verwachtingen. In ieder geval zijn wij van mening dat deze methodologische aanpak geen betrouwbare antwoorden geeft op een vraag die verband houdt met gezondheidsproblemen.

Interpretatie van de resultaten

Hoewel de narratieve analyse meestal positieve effecten van verpleegkundige interventies op uitkomstmaten laat zien, maken de multidimensionale aard van de behoeften van de patiënt, de complexe aard van de professionele rollen en de variabiliteit van eerstelijnscontexten de evaluatie van deze interventies van één enkele beroepsgroep moeilijk. In samenwerking met andere beroepsgroepen dragen andere praktijkdomeinen immers bij tot de waargenomen resultaten (artsen, apothekers, kinesitherapeuten, ergotherapeuten, maatschappelijk werkers, enzovoort.) Het is des te moeilijker om de toegevoegde waarde van verpleegkundigen voor de eerstelijnszorg, als een beroep dat geïsoleerd staat van andere beroepen in de eerstelijnszorg, aan te tonen aangezien verpleegkundigen drie rollen aannemen: een onafhankelijke rol, een afhankelijke rol en een onderling afhankelijke rol. De auteurs wijzen erop dat onafhankelijke rollen door verpleegkundigen autonoom worden uitgevoerd, zonder toezicht van een arts, en meestal bestaan uit beoordeling en controle van een gezondheidsprobleem (bijvoorbeeld pijn), triage, gezondheidspromotie, screening op risicofactoren en uitvoering van verpleegkundige interventies. Daarentegen beschrijven afhankelijke rollen activiteiten die deel uitmaken van een bredere verpleegkundige praktijk en worden deze uitgevoerd in antwoord op doktersbevel, zoals het uitvoeren van medische behandelingen en het voorschrijven van geneesmiddelen. Afhankelijke rollen zijn activiteiten die verpleegkundigen delen met andere leden van het zorgteam, zoals communicatie, overleg met andere zorgverleners en zorgcoördinatie. Het is voor de lezer moeilijk te beoordelen of er een causaal verband bestaat tussen de verpleegkundige interventies en de waargenomen resultaten. De verpleegkundige interventies worden niet gespecificeerd, evenmin in de 9 studies waarin de interventies werden vergeleken met gebruikelijke zorg. Uit verschillende eerdere studies naar de evaluatie van het werk door verpleegkundigen in de eerstelijnszorg blijkt de onderlinge afhankelijkheid van hun werkzaamheden en de taakverdeling tussen beroepsgroepen (7-9). De auteurs wijzen er ook op dat andere uitkomstmaten, eveneens gerelateerd aan verpleegkundige interventies in de eerstelijnszorg, niet beschreven werden. Verpleegkundigen in de eerstelijnszorg vervullen vaak algemene functies en leveren een veelheid van verschillende taken, die variëren naargelang de zorgcontext en het verzekeringsstelsel. Hierbij noemen de auteurs bijvoorbeeld zorgcoördinatie, waarmee in de studies geen rekening gehouden werd.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Wij konden geen praktische richtsnoeren vinden die relevant zijn voor het onderwerp van deze systematische review. Laten we deze gelegenheid aangrijpen om de internationale verwachtingen van het beroep van verpleegkundige in herinnering te brengen.

De WHO en de PAHO (Pan-Amerikaanse Gezondheidsorganisatie) herinneren ons aan het volgende: "Verpleegkunde is de autonome en gezamenlijke zorg voor individuen van alle leeftijden, gezinnen, groepen, gemeenschappen en zieken en gezonden in alle middens. Zij omvat gezondheidsbevordering, ziektepreventie en zorg voor zieken, personen met een handicap en stervenden. Verpleegkundigen staan in de voorste gelederen van de dienstverlening en spelen een belangrijke rol bij patiëntgerichte zorg. In veel landen zijn zij de leidende figuren of sleutelfiguren van multidisciplinaire en interdisciplinaire zorgteams. Zij verlenen een breed scala van diensten op alle niveaus van de gezondheidszorg. Willen landen de doelstelling van universele toegang tot gezondheidszorg en universele dekking van de gezondheidszorg, ook bekend als universele gezondheid, bereiken, dan moeten de kwaliteit, de kwantiteit en de geschiktheid van het verplegend personeel worden gewaarborgd" (10,11). International Council of Nurses stelt: "De verpleegkundige is opgeleid en bevoegd om: 1) de algemene verpleegkundige praktijk uit te oefenen, met inbegrip van gezondheidsbevordering, ziektepreventie en zorg voor geestelijk en lichamelijk zieken en personen met een handicap, in alle sectoren van de gezondheidszorg en de gemeenschap; 2) onderricht in de gezondheidszorg te geven; 3) als volwaardig lid deel te nemen aan de werkzaamheden van het zorgteam; 4) toezicht te houden op en onderricht te geven aan zorg- en verpleegassistenten; en 5) deel te nemen aan onderzoek (ICN 1987)" (12). In België wordt het beroep van verpleegkundige geregeld door de gecoördineerde wet van 10 mei 2015 betreffende de uitoefening van beroepen in de gezondheidszorg, die regelmatig geactualiseerd wordt (13). De

activiteiten die de verpleegkundige kan uitvoeren zijn toegankelijk via de website van de FOD Volksgezondheid (14).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met een narratieve voorstelling van de resultaten suggereert dat interventies door eerstelijnsverpleegkundigen met een bachelordiploma een positief effect hebben op uiteenlopende gebieden als medicatiebeheer, beheer van chronische ziekten, seksuele gezondheid, routinematige preventieve zorg, gezondheidsbevordering en -voorlichting en zelfzorginterventies (bijvoorbeeld stoppen met roken). De resultaten van de auteurs zijn echter niet heel betrouwbaar wegens de grote heterogeniteit van de geïnccludeerde interventies, de diversiteit van de uitkomstmaten, de variabiliteit van de context van de eerstelijnszorg, alsook de multidimensionaliteit van de behoeften van eerstelijnspatiënten en de onderlinge afhankelijkheid tussen de beroepsgroepen die met deze patiënten aan de slag gaan.

Referenties

1. Lukewich J, Asghari S, Marshall EG, et al. Effectiveness of registered nurses on system outcomes in primary care: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2022;22:440. DOI: 10.1186/s12913-022-07662-7.
2. Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBİ manual for evidence synthesis*. JBI, 2020. Available from: <https://synthesismanual.jbi.global>. DOI: 10.46658/JBİMES-20-01
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
4. Zingg W, Castro-Sanchez E, Secci FV, et al. Innovative tools for quality assessment: integrated quality criteria for review of multiple study designs (ICROMS). *Public Health* 2016;133:19-37. DOI: 10.1016/j.puhe.2015.10.012
5. Amaral AF, Lopes Ferreira P, Cardoso ML, Vidinha T. Implementation of the nursing role effectiveness model. *Int J Caring Sci* 2014;7:757-70.
6. Doran DI, Sidani S, Keatings M, Doidge D. An empirical test of the nursing role effectiveness model. *J Adv Nurs* 2002;38:29-39. DOI: 10.1046/j.1365-2648.2002.02143.x
7. Bodenheimer T. Revitalizing primary care, part 1: root causes of primary care's problems. *Ann Fam Med* 2022;20:464-8. DOI: 10.1370/afm.2858
8. Kroezen M, van Dijk L, Groenewegen PP, Francke AL. Nurse prescribing of medicines in Western European and Anglo-Saxon countries: a systematic review of the literature. *BMC Health Serv Res* 2011;11:127. DOI: 10.1186/1472-6963-11-127
9. Maier CB, Aiken LH. Task shifting from physicians to nurses in primary care in 39 countries: a cross-country comparative study. *Eur J Public Health* 2016;26:927-34. DOI: 10.1093/eurpub/ckw098
10. Pan American Health Organization (PAHO). *Nursing 2022*. Available from: <https://www.paho.org/en/topics/nursing>
11. World Health Organization. *Nursing and Midwifery 2022*. Available from: https://www.who.int/health-topics/nursing#tab=tab_1
12. International Council of Nurses. *Nursing definitions 2022*. Available from: <https://www.icn.ch/nursing-policy/nursing-definitions>
13. Wet tot wijziging van de gecoördineerde wet van 10 mei 2015 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen/ Belgisch Staatsblad 22/04/2019.
14. Federale overheidsdienst Volksgezondheid. *Verpleegkundigen. Wat doet een verpleegkundige?* Brussel 2022. Beschikbaar op: <https://www.health.belgium.be/nl/gezondheid/zorgberoepen/verpleegkundigen-zorgkundigen/verpleegkundigen>.

Dit artikel kwam tot stand tijdens de Schrijversdag van Minerva in september vorig jaar. Onder begeleiding van ervaren redactieleden werkten nieuwe auteurs, zowel artsen als paramedici, aan de duiding van een artikel dat door Minerva geselecteerd werd. Zoals altijd werd de duiding peer-reviewed door de redactie.

Behandeling van slapeloosheid bij volwassenen: welke farmacologische benadering?

Referentie

De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2022;400:170-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00878-9

Duiding

Perrine Evrard, farmacien
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Welke farmacologische behandelingen verdienen de voorkeur, zowel op korte als op lange termijn, bij volwassen patiënten met slapeloosheid?

Achtergrond

De prevalentie van slapeloosheid in de algemene bevolking ligt tussen 12 en 20% (1) en kan voor veel mensen chronisch worden (tot 59% na 5 jaar (2)). Behandeling van slapeloosheid omvat zowel farmacologische als niet-farmacologische benaderingen. Wegens de slechte toegankelijkheid van niet-farmacologische benaderingen kiest men echter over het algemeen eerst voor een farmacologische benadering, ondanks aanzienlijke risico's van ongewenste effecten (3). Gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van deze geneesmiddelen worden vaak gemeld voor gebruik op korte termijn, maar er zijn weinig gegevens over de lange termijn. Daarom worden farmacologische benaderingen alleen voor gebruik op korte termijn aanbevolen (4-6). Ook vergelijken weinig studies de werkzaamheid van de verschillende beschikbare geneesmiddelen met elkaar. In tegenstelling tot niet-farmacologische benaderingen beoordeelde Minerva maar weinig studies over farmacologische benaderingen (7-12). In deze context heeft deze systematische review en netwerk meta-analyse tot doel de klinische praktijk te sturen door verschillende farmacologische benaderingen te vergelijken bij de kort- en langdurende behandeling van slapeloosheid bij volwassenen (3).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met netwerk meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane central register of controlled trials, MEDLINE, PubMed, Embase, PsycINFO
- WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov en websites van regelgevende agentschappen
- vanaf hun oprichting tot 25 november 2021.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde gecontroleerde studies; alleen dubbelblinde studies werden in de netwerk meta-analyse geïnccludeerd
- vergelijkingen van farmacologische behandelingen voor slapeloosheid, in doses die voldoen aan de gebruiksaanwijzing
- in aanmerking komende behandelingen: benzodiazepinen en verwante producten (Z-drugs), doxepin, melatoninerge middelen (melatonine en ramelteon), orexinereceptoragonisten (lemborexant en suvorexant) en trazodon

- niet in aanmerking komende behandelingen: anticholinergica, antihistaminica, antipsychotica, barbituraten, amitriptyline, mirtazapine (wegens het ontbreken van een officiële indicatie voor de behandeling van slapeloosheid), alsook enkele behandelingen met een zeer hoog risicoprofiel (chloral, ethchlorvynol en triclofos)
- studies die het gebruik van een geneesmiddel combineerden met voorlichting over slaaphygiëne werden geïnccludeerd
- geëxcludeerd werden studies waarin geneesmiddelencombinaties werden geëvalueerd, waarin geneesmiddelencombinaties werden vergeleken met monotherapie of waarin niet-farmacologische benaderingen werden geëvalueerd
- uiteindelijk werden 170 studies geïnccludeerd in de systematische review en 154 in de meta-analyse; in totaal werden 12 670 deelnemers toegewezen aan een placebogroep en kregen 35 280 patiënten een van de volgende geneesmiddelen: benzodiazepinen, daridorexant, diphenhydramine, doxepin, doxylamine, eszopiclone, lemborexant, melatonine, mirtazapine, ramelteon, propiomazine, quetiapine, seltorexant, suvorexant, trazodon, trimipramine, zaleplon, zolpidem of zopiclone.

Bestudeerde populatie

- volwassenen (18 jaar en ouder)
- diagnose van slapeloosheid volgens een gestandaardiseerd diagnostisch criterium
- uitgesloten patiënten:
 - secundaire slapeloosheid
 - lichamelijke of psychiatrische comorbiditeiten
 - behandelingsresistente slapeloosheid.

Uitkomstmeting

- metingen na 4 weken (kortdurende behandeling) en na minstens 3 maanden (langdurige behandeling - de laatste meting heeft de voorkeur)
- primaire uitkomstmaten:
 - werkzaamheid van de behandeling (slaapkwaliteit of slaaptevredeheidsindex)
 - stopzetting van de behandeling voor alle oorzaken
 - tolerantie (percentage stopzettingen als gevolg van een ongewenst effect)
 - veiligheid (aantal patiënten met een ongewenst effect)
- secundaire uitkomstmaten:
 - aanvullende metingen van werkzaamheid zoals slaapduur, waaktijd na slaapinductie, totale slaaptijd, aantal ontwakingen; beoordeeld door polysomnografie en door vragenlijst of slaapdagboek
 - slaperigheid overdag
 - ontweningsverschijnselen of reboundeffect
- de resultaten worden uitgedrukt als gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) of odds ratio (OR).

Resultaten

- op korte termijn:
 - benzodiazepinen, doxylamine, eszopiclone, lemborexant, seltorexant, zolpidem en zopiclone waren werkzamer dan placebo (SMD tussen 0,36 en 0,83; hoge tot matige zekerheid)
 - zopiclone en zolpidem veroorzaakten meer stopzetting van de behandeling in vergelijking met placebo (respectievelijk OR 2,00 met 95% BI van 1,28 tot 3,13; zeer laag niveau van zekerheid en OR 1,79 met 95% BI van 1,25 tot 2,50; matig niveau van zekerheid)
 - het aantal personen met een ongewenst effect was hoger voor benzodiazepinen, eszopiclone, zopiclone en zolpidem in vergelijking met placebo (OR tussen 1,27 en 2,78; hoge tot zeer lage mate van zekerheid)

- op lange termijn:
 - alleen eszopiclone (SMD 0,63 met 95% BI van 0,36 tot 0,90; zeer lage mate van zekerheid) en lemborexant (SMD 0,41 met 95% BI van 0,04 tot 0,78; zeer lage mate van zekerheid) waren werkzaam dan placebo
 - gegevens over benzodiazepinen, daridorexantia, doxepin, doxylamine, melatonine, propiomazine, seltorexantia, suvorexantia, quetiapine, trazodon, trimipramine, zaleplon en zopiclone ontbraken en maakten een beoordeling onmogelijk
- eszopiclone en zolpidem vertoonden meer misselijkheid en duizeligheid, ramelteon meer vermoeidheid en lemborexant meer hoofdpijn dan placebo of andere actieve vergelijkers; benzodiazepinen, doxylamine, eszopiclone, trazodone, zopiclone, zolpidem, lemborexant, suvorexant en ramelteon wekten meer slaperigheid op dan placebo of andere actieve vergelijkers
- er waren onvoldoende gegevens over ontwenning, reboundeffecten en ernstige ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat eszopiclone en lemborexant over het geheel genomen een gunstig profiel hebben, maar dat eszopiclone aanzienlijke ongewenste effecten kan veroorzaken en dat de veiligheidsgegevens over lemborexant onduidelijk zijn. Doxepin, seltorexant en zaleplon worden goed verdragen, maar de gegevens over de werkzaamheid en andere belangrijke uitkomstmaten zijn zwak en laten geen definitieve conclusies toe. Veel toegelaten geneesmiddelen (waaronder benzodiazepinen, daridorexant, suvorexant en trazodon) kunnen werkzaam zijn bij de behandeling van slapeloosheid op korte termijn, maar worden slecht verdragen of er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten op lange termijn. Melatonine, ramelteon en over-the counter-geneesmiddelen hebben geen voordeel opgeleverd.

Financiering van de studie

De verschillende auteurs werden afzonderlijk gefinancierd; de studie zelf werd niet gefinancierd.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Voor deze systematische review met netwerk meta-analyse werden artikels gezocht in talrijke databanken vanaf de oprichting van deze databanken tot 25 november 2021. De selectie van de artikels en het ophalen van de gegevens werden uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers. De geïncludeerde studies waren gerandomiseerde gecontroleerde studies met als onderzoekspopulatie een volwassen populatie (≥ 18 jaar), gediagnosticeerd met slapeloosheid volgens een gestandaardiseerd diagnostisch criterium. Studies met patiënten met secundaire slapeloosheid waren uitgesloten. Ook patiënten met lichamelijke comorbiditeiten of behandelingsresistente slapeloosheid waren uitgesloten. De geïncludeerde studies zijn bedoeld om farmacologische behandelingen voor slapeloosheid te vergelijken, gebruikt in een dosis die overeenkomt met de gebruiksaanwijzing. De inclusie van alleen dubbelblinde studies garandeert dat er a priori sprake is van methodologische kwaliteit en dat er alleen studies met een vergelijkbare opzet worden geïncludeerd. De resultaten van de meta-analyse zijn gebaseerd op een zeer groot aantal studies en er zijn veel patiënten geïncludeerd. Het gebruik van netwerk meta-analyses is in dit geval nuttig omdat het mogelijk maakt verschillende geneesmiddelen met elkaar te vergelijken, ook al zijn ze niet rechtstreeks onderling met elkaar vergeleken.

De kwaliteit van de geïncludeerde studies werd beoordeeld door de RoB2-tool van de Cochrane Collaboration. Wat het risico van bias betreft, werden 82 (48,3%) studies geclassificeerd als laag risico, 33 (19,4%) als onzeker risico en 55 (32,4%) als hoog risico. Er waren geen duidelijke

aanwijzingen voor schending van de **transitiviteitshypothese** bij het vergelijken van studiekenmerken over de vergelijkingen heen; voor de meeste uitkomstmaten was het aantal studies per vergelijking echter klein. De mate van zekerheid van het bewijs werd beoordeeld volgens het conceptuele kader **CINeMA** (confidence in network meta-analysis framework), dat rekening houdt met 6 domeinen: bias binnen de studie, rapporteringsbias, indirectheid, onnauwkeurigheid, heterogeniteit en inconsistentie (13). Men kan zich afvragen wat het verschil is tussen de aangekondigde behandelingen in het aanvankelijke, op OSF (Open Science Framework) gepubliceerde protocol en de behandelingen die daadwerkelijk in de uiteindelijke studie zijn geïncorporeerd. Een deel van de verschillen zou kunnen worden verklaard door een verzoek van de reviewers van het artikel, maar het is niet duidelijk of dit alle toegevoegde geneesmiddelen betreft. Ten slotte selecteerden de auteurs alleen in het Engels gepubliceerde studies, wat zou kunnen leiden tot een selectiebias.

Interpretatie van de resultaten

Het gebruik van een netwerk meta-analyse heeft het mogelijk gemaakt verschillende geneesmiddelen met elkaar te vergelijken, ook al zijn ze niet rechtstreeks onderling met elkaar vergeleken. Doordat directe en indirecte vergelijkingen tussen geneesmiddelen worden samengevoegd, is deze methode echter ook een bron van bias. In het specifieke geval van deze meta-analyse werden veel behandelingen alleen vergeleken met placebo en de vergelijking tussen behandelingen is vaak gebaseerd op indirect bewijs. Het niveau van zekerheid van de resultaten is over het algemeen laag, met veel vergelijkingen die als lage tot zeer lage kwaliteit zijn aangemerkt. Ten slotte zorgt het grote aantal uitgevoerde analyses ervoor dat de resultaten moeilijk te interpreteren zijn.

De resultaten van deze systematische review hebben een beperkte impact op de Belgische praktijk. De twee door de auteurs naar voor geschoven geneesmiddelen, eszopiclone en lemborexant, zijn namelijk niet beschikbaar in België en hebben van het EMA geen vergunning voor het in de handel brengen. Van de orexineagonisten is alleen daridorexant toegelaten door het EMA, maar het is niet beschikbaar in België. Wat betreft benzodiazepinen, die tot de meest gebruikte behandelingen in België behoren, wordt de aandacht gevestigd op het gebrek aan gegevens over langdurig gebruik.

Voorts beperkt de uitsluiting van patiënten met lichamelijke en psychiatrische comorbiditeiten de toepasbaarheid van de resultaten op de algemene bevolking. Wat ouderen betreft, moet men ook opmerken dat de gemiddelde leeftijd van de geïncorporeerde patiënten 51,7 jaar (SD 12) bedroeg en dat slechts een klein aantal studies (9,4%) betrekking had op ouderen. Daarom kunnen de door de auteurs voorgestelde resultaten waarschijnlijk niet worden geëxtrapoleerd naar een oudere populatie. Ten slotte is het jammer dat niet kan worden aangegeven of de ongewenste effecten op korte of lange termijn werden waargenomen; deze opmerking is vooral relevant voor de clinicus die de verwachte risico/batenverhouding na het voorschrijven van een geneesmiddel voorstelt.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens de laatst beschikbare Belgische praktische richtlijnen (WOREL 2018) mag medicamenteuze behandeling van slapeloosheid alleen in een acute situatie worden geadviseerd en altijd in een zo laag mogelijke dosis en voor een zo kort mogelijke duur (6). In deze situatie verdient lorazepam of een Z-hypnoticum de voorkeur. Niet-farmacologische benaderingen blijven de eerste keuze van behandeling (6).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met netwerk meta-analyse, van goede methodologische kwaliteit maar met methodologische beperkingen, stelt eszopiclone en lemborexant voor als de behandelingen met de beste werkzaamheid voor slapeloosheid bij volwassenen, met name op lange termijn. Deze resultaten hebben over het algemeen een lage mate van zekerheid en houden geen rekening met veranderingen in de huidige praktijk in België, waar eszopiclone en lemborexant niet beschikbaar zijn. Laten we ook niet vergeten dat momenteel alleen niet-farmacologische benaderingen worden aanbevolen voor de langdurige behandeling van slapeloosheid.

Referenties

1. Morin CM, Vézina-Im LA, Ivers H, et al. Prevalent, incident, and persistent insomnia in a population-based cohort tested before (2018) and during the first-wave of COVID-19 pandemic (2020). *Sleep* 2022;45:zsab258. DOI: 10.1093/sleep/zsab258
2. Morin CM, Jarrin DC, Ivers H, et al. Incidence, persistence, and remission rates of insomnia over 5 years. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2018782. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.18782
3. De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2022;400:170-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00878-9
4. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13:307-49. DOI: 10.5664/jcsm.6470
5. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26:675-700. DOI: 10.1111/jsr.12594
6. Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al. Richtlijn Aanpak van slaapklasten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn. Werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn 2018, beschikbaar op: www.ebp-guidelines.be
7. Callens J. Heeft digitale cognitieve gedragstherapie voor insomnia ook positieve effecten op dagelijks functioneren, psychologisch welbevinden en levenskwaliteit? *Minerva Duiding* 15/07/2019.
8. Espie CA, Emsley R, Kyle SD, et al. Effect of digital cognitive behavioral therapy for insomnia on health, psychological well-being, and sleep-related quality of life: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2745
9. Declercq T, Poelman T. Helpt muziek luisteren bij slapeloosheid? *Minerva* 2017;16(6):146-9.
10. Jespersen KV, Koenig J, Jennum P, Vuust P. Music for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD010459.pub2
11. Declercq T. Vereenvoudigde vorm van slaaprestrictie als behandeling van slapeloosheid in de eerste lijn? *Minerva* 2016;15(6):136-9.
12. Falloon K, Elley CR, Fernando A 3rd, et al. Simplified sleep restriction for insomnia in general practice. *Br J Gen Pract* 2015;65:e508-15. DOI: 10.3399/bjgp15X686137
13. Nikolakopoulou A, Higgins JP, Papakonstantinou T et al. CINeMA: an approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLOS Medicine* 2020;17:e1003082. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003082

Dit artikel kwam tot stand tijdens de Schrijversdag van Minerva in september vorig jaar. Onder begeleiding van ervaren redactieleden werkten nieuwe auteurs, zowel artsen als paramedici, aan de duiding van een artikel dat door Minerva geselecteerd werd. Zoals altijd werd de duiding peer-reviewed door de redactie.