

Palliatieve zorg bij het levenseinde: zijn er bewijzen?

Klinische vraag

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

Duiding

J.P. Sturtewagen
P. Chevalier

Bespreking van

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

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

Achtergrond

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

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

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

Geselecteerde studies

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

Bestudeerde populatie

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

Uitkomstmeting

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

Resultaten

Zie tabel blz. 133.

Besluit van de auteurs

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

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

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

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

Definitie van het levenseinde

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

Zorg tijdens het levenseinde

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

Methodologische beschouwingen

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

• Verschillende types van studies

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

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

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

• Methodologische validiteit

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

• Uitkomstmaten en achtergrond van de studie

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

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

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

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

3. Chevalier P. Evaluatie van de kwaliteit van studies. *Minerva* 2008;7(9):144.
4. Chevalier P, Le Polain B. Opioiden bij chronische lage rugpijn. *Minerva* 2007;6(6):87-8.



Commentaar op de resultaten

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

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

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

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

In perspectief gezet

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

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

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

● Besluit Minerva

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

