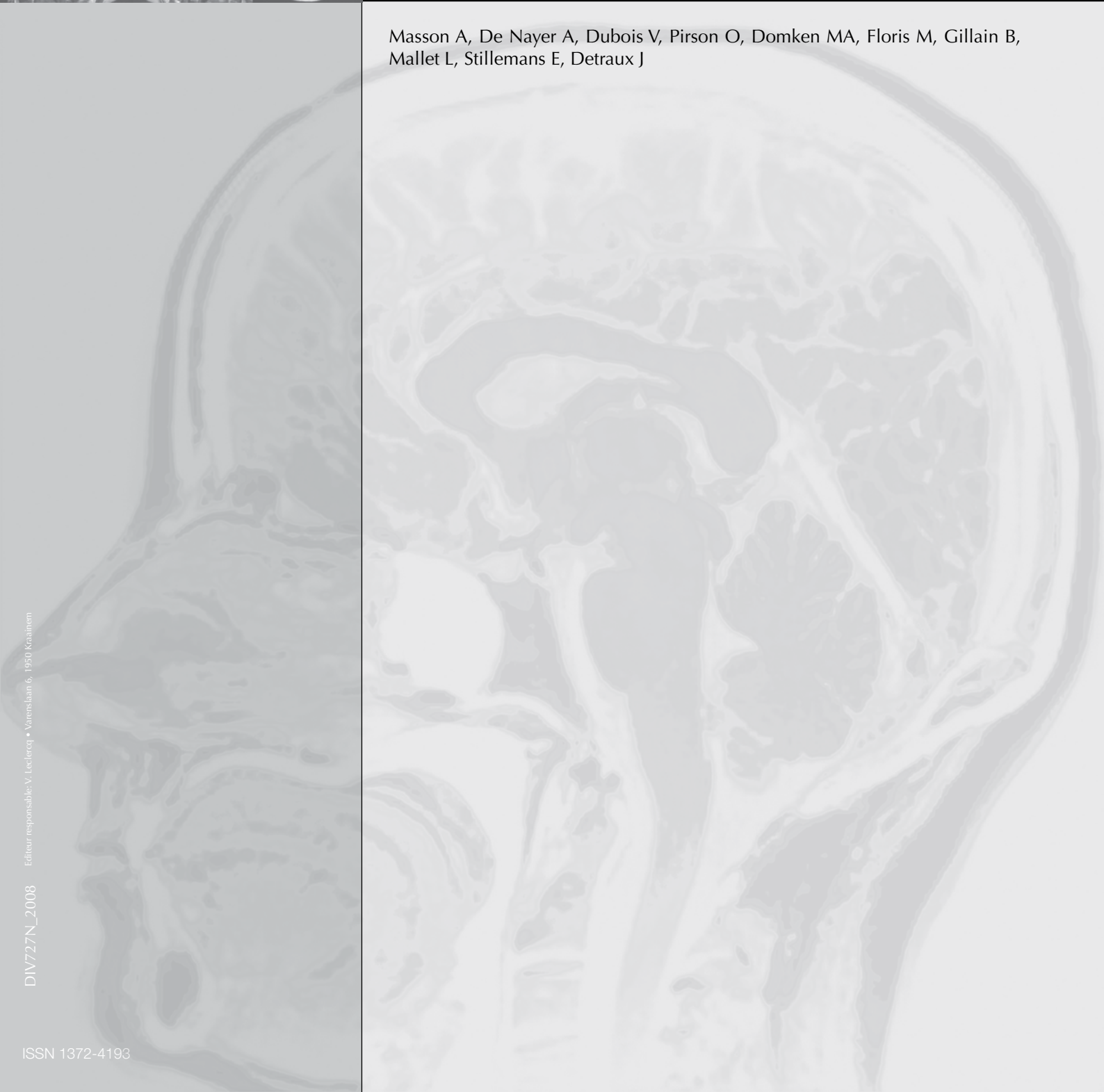
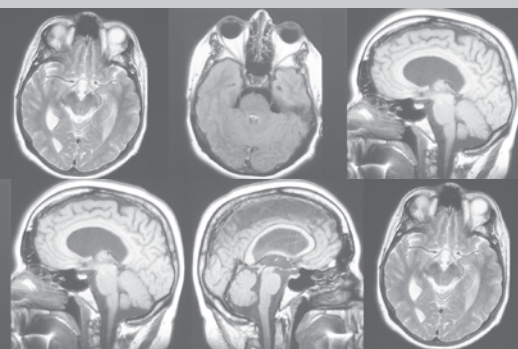


Supplement bij Neuron 2008; vol 13 (nr. 9)

Toepassing van evidence-based medicine (EBM) bij schizofrenie

Masson A, De Nayer A, Dubois V, Pirson O, Domken MA, Floris M, Gillain B, Mallet L, Stillemans E, Detraux J



Inhoudstafel

0.	Inleiding	4
1.	Oorsprong van de term	4
2.	Definitie	4
3.	Mogelijke voordelen	4
4.	EBM in de praktijk	6
	4.1 Duidelijke formulering van een klinische vraag	6
	4.2. Opzoeken van relevante klinische artikels in de literatuur	6
	4.3. Kritische evaluatie van de geldigheid en het nut (toepasbaarheid) van de gevonden resultaten	7
	4.4. Toepassing van de resultaten in de klinische praktijk en op de individuele patiënt	9
	4.5. De kloof tussen “de bewijzen” en de praktijk	9
5.	De beperkingen van EBM	10
6.	Een voorbeeld van toepassing van EBM: de kwaliteit en de evaluatie van de klinische richtlijnen	11
7.	EBM en schizofrenie	12
	7.1. Historisch kader: voorbeelden van non evidence-based praktijken bij schizofrenie	12
	7.2. Evidence-based praktijken bij schizofrenie	12
	7.3. Evaluatie van op EBM gebaseerde richtlijnen	15
	7.4. Naleving van de klinische richtlijnen bij schizofrenie	15
8.	Conclusie	16

0. Inleiding

Er is spectaculaire vooruitgang geboekt in de geneeskunde en specifiek in het domein van schizofrenie. Geen enkele geloofwaardige arts zal ontkennen dat een klinische beslissing moet worden gebaseerd op stevige bewijzen die worden geleverd door wetenschappelijk onderzoek. Toch krijgt, volgens Schuster et al. (1), 20 tot 30% van alle patiënten in de Verenigde Staten, ongeacht de medische aandoening, een behandeling die niet geïndiceerd is. Ook psychiaters zijn sinds lang overtuigd van het belang van externe wetenschappelijke bewijzen, hoewel hun praktijkvoering niet steeds op de beste beschikbare bewijzen stoelde. En er gaapt nog steeds een grote kloof tussen de resultaten van het wetenschappelijk onderzoek en bepaalde klinische praktijken in de psychiatrie, zoals blijkt uit het gebruik van neuroleptica in hoge dosering (2) en polymedicatie (3,4).

Het doel van een op bewijskracht gebaseerde psychiatrie is de zorgverlening voor elke patiënt te baseren op de beste gegevens, opdat deze een zo goed mogelijke evolutie kan doormaken.

Er zou een directer en sterker verband moeten zijn tussen de resultaten van het wetenschappelijk onderzoek en de zorg die aan de patiënt wordt verleend. Dat verband vormt het onderwerp van *Evidence-Based Medicine* (EBM). De hamvraag van EBM is niet of de gegevens van het wetenschappelijk onderzoek een rol moeten spelen bij het nemen van klinische beslissingen, maar wel welke middelen moeten worden aangewend om die toepassing effectief en doeltreffend te maken.

EBM werd door haar belangrijkste promotoren naar voren geschoven als een nieuw paradigma in de medische praktijk (5). Ze werd eerst ontwikkeld als een geheel van pedagogische technieken om de medische literatuur te lezen en de wetenschappelijke kwaliteit ervan te evalueren (6). Nu wordt EBM gebruikt voor allerlei doelstellingen zoals vernieuwing van het onderwijs in de geneeskunde, hulp bij het nemen van klinische beslissingen of rechtvaardiging van programma's om de financiële en materiële middelen te "rationaliseren" bij de organisatie van de zorg (5).

EBM of "op bewijskracht gestoelde geneeskunde" is evenwel niet nieuw. Artsen hebben steeds gebruik gemaakt van de beste beschikbare bewijzen om hun patiënten te behandelen (7). EBM is nu wel sterk in de mode en in volle expansie. Enerzijds is EBM noodzakelijk geworden, maar anderzijds veroorzaakt ze ook spanningen en leidt ze vaak tot levendige discussies (8). EBM heeft allerlei reacties opgewekt in de medische wereld.

Sommige artsen zien EBM als een noodzakelijke methode om de gunstige effecten van een behandeling te evalueren en om de patiënt te beschermen tegen bijwerkingen. Anderen vrezen dat de ervaring van de clinicus, die gebaseerd is op zijn eigen observaties, zal worden verdrongen door de dictatuur van de statistieken (9).

1. Oorsprong van de term

De term "**Evidence-Based Medicine (EBM)**" werd in de jaren tachtig in Canada aan de McMaster Faculty of Health Sciences ontwikkeld door Sackett et al. (10-12). De term EBM werd gebruikt voor een strategie van klinische studies die de auteurs van die school sinds een tiental jaar hadden ontwikkeld (10). Soms wordt de term *Evidence-Based Practices* (EBP's) (8,12) gebruikt. In 1992 verscheen het concept in een artikel in de JAMA (6). Dit eerste artikel, dat werd geschreven door een groep Noord-Amerikaanse klinische epidemiologen, stelde dat EBM niet alleen kon worden toegepast bij het aanleren, maar ook de beoefening van de geneeskunde. Na publicatie van dat eerste artikel (a), waarin die nieuwe manier van aanpak van de medische praktijk werd beschreven, is het aantal publicaties met die term in de titel explosief gestegen (13). Deze vorm van geneeskunde heeft uiteindelijk tot doel te trachten subjectieve praktijken om te buigen in een "rationele" geneeskunde teneinde de patiënten beter te verzorgen (14).

De Engelse term EBM wordt op verschillende manieren vertaald. In de Nederlandstalige literatuur vinden we termen als "geneeskunde op basis van evidentie" en "geneeskunde gebaseerd op evidentie". In de Franse literatuur wordt gesproken van "*médecine factuelle*" (13), "*médecine basée sur des données probantes*", "*médecine basée sur des faits prouvés/démontrés*" (5,15), "*médecine basée sur des preuves*" (15,16) en "*médecine fondée sur des niveaux de preuve*" (13). Volgens Vitenberg (17) is geen enkele Franse vertaling volledig bevredigend. De meeste auteurs gebruiken dan ook de Engelse term *evidence-based medicine*. Dat is dan ook de benaming die we in de deze tekst zullen aanhouden.

Het concept van EBM werd ontwikkeld in de jaren tachtig en gedefinieerd in 1992.

2. Definitie

EBM is "het proces waarbij de resultaten van het huidige wetenschappelijk onderzoek systematisch worden gelokaliseerd, geëvalueerd en gebruikt als basis voor klinische beslissingen" (10). Het is belangrijk de medische literatuur te lezen, maar de lezer moet ook blijf geven van een kritische geest. In het artikel "*Evidence based medi-*

EBM houdt in dat beslist wordt in welke mate de research-resultaten kunnen worden toegepast op de concrete klinische situatie, de gezondheidstoestand en de voorkeur van de patiënt (7).

cine: what it is and what it isn't" hebben Sackett et al. in 1996 EBM gedefinieerd als "het strikte (nauwgezette), expliciete en oordeelkundige gebruik van de beste beschikbare gegevens (bewijzen) bij het nemen van beslissingen over de zorgverlening aan individuele patiënten. Daarbij worden de klinische beslissingen gebaseerd op een integratie van de individuele klinische ervaring in de beste externe klinische gegevens afkomstig van systematisch wetenschappelijk onderzoek" (18,19). Sindsdien werd deze definitie echter geregeld bijgewerkt. In 2000 werd EBM in "*Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM*" gedefinieerd als "de integratie van de gegevens afkomstig van de beste research in de klinische ervaring en de desiderata van de patiënt" (8,11). Nieuw in vergelijking met de definitie van 1996 is dus de expliciete vermelding van de desiderata van de patiënt. Het model van klinische besluitvorming op basis van EBM integreert dus drie evenwaardige componenten (8,11):

1. de beste huidige gegevens (bewijzen) van de klinische research;
2. de klinische ervaring van de arts: veel aspecten van de klinische evaluatie en de therapeutische aanpak vergen een grondige kennis, die wordt verkregen door klinische opleiding en een uitgebreide ervaring, die niet kan worden nagebootst door de meest gesofisticeerde computerprogramma's (20);
3. de voorkeur van de patiënt wat de zorgverlening betreft: bij de besluitvorming moet rekening worden gehouden met de verwachtingen, de voorkeur en de bekommernissen van de patiënt. EBM onderstreept dus dat de patiënten een centrale rol spelen bij het nemen van beslissingen over hun eigen gezondheid. Het krijgen van op bewijskracht gestoelde informatie zou patiënten beter moeten kunnen toerusten deel te nemen aan de besluitvorming. EBM zou zo dus kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van een almaar efficiënter verzorgingssysteem.

Het is het samengaan van die 3 componenten dat de basis vormt van EBM (Figuur 1).

3. Mogelijke voordelen

EBM is vooral gewettigd om de volgende redenen:

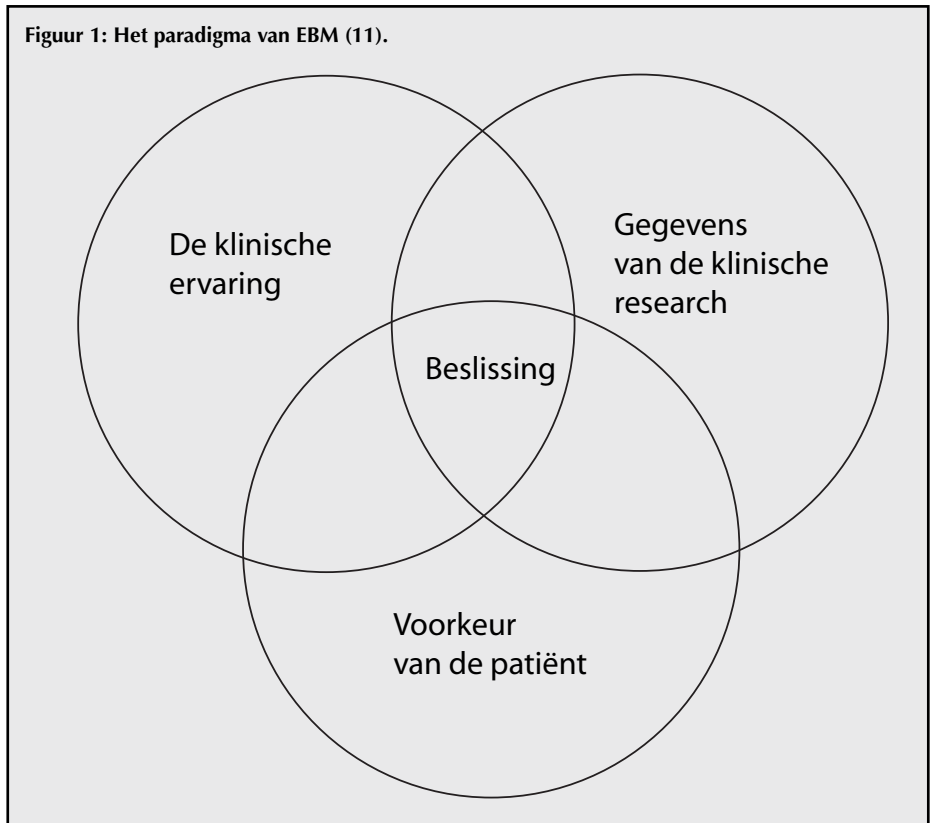
1. **De noodzaak van synthese.** Artsen worden (terecht) in beslag genomen door hun klinische activiteiten. Ze worden ook geconfronteerd met

een onophoudelijke evolutie van de medische kennis, die ze moeten integreren om hun patiënten de beste zorg te kunnen blijven geven (22). Deze medische informatie stijgt exponentieel. De MEDLINE-gegevensbank van de National Library of Medicine in de Verenigde Staten bijvoorbeeld telde in juli 2007 meer dan 16.000.000 referenties uit 5.197 tijdschriften en jaarlijks worden er ongeveer 600.000 referenties aan toegevoegd. Wie bijvoorbeeld op de hoogte wil blijven van de ziekte van Alzheimer, zou over een periode van drie jaar 23.000 artikels moeten lezen (23). Volgens berekeningen van Jauzein (14) zou een huisarts die op de hoogte wil blijven van de evolutie in zijn discipline, dagelijks ongeveer een twintigtal originele artikels moeten lezen. De beschikbare massa informatie moet dus worden samengevat. In 1979 heeft Archie Cochrane terecht verklaard dat *“het zeker een gewettigde kritiek op ons beroep is dat er geen kritische, periodiek aangepaste samenvatting per specialisme of sub-specialisme van alle valabele gerandomiseerde, gecontroleerde studies bestaat.”* Die verklaring heeft de aanzet gegeven tot de systematische reviews en meta-analyses in de EBM (24).

EBM integreert de beste beschikbare gegevens, de klinische ervaring en de voorkeur van de patiënten. EBM stoelt dus op een synthese van die drie componenten (11,12,21).

2. De noodzaak van overtuigende gegevens. Er rijst almaar meer twijfel over de relevantie van interventies waarvan het nut niet bewezen is. Volgens Blair (25) zou slechts 20% van de behandelingen die door de artsen worden gebruikt, gebaseerd zijn op overtuigende gegevens. Ook zou de povere kwaliteit van veel studies hebben geleid tot een te optimistische evaluatie van de effecten van die behandelingen. Thornley & Adams (26) hebben in een meta-analyse de inhoud en de kwaliteit onderzocht van 2.000 gecontroleerde studies bij schizofrenie over een periode van 50 jaar (van 1948 tot 1997). Ze hebben de kwaliteit van de studies beoordeeld op grond van verschillende criteria zoals het dubbelblinde karakter, de willekeurige distributie, een voldoende duur van de studie en een voldoende aantal patiënten in de steekproef. Slechts 1% van de studies werd als zeer goed beoordeeld op een schaal van 1 tot 5; een derde kreeg een score van 2, wat overeenstemt met kwalitatieve onvolkomenheden; en in bijna 25% van de studies werd geen meetschaal gebruikt om de veranderingen te meten. Het gemiddelde aantal patiënten in de studies was 65 en slechts 1% van de studies had een voldoende statistische kracht. Wel werd mettertijd een verbetering van de kwaliteit waargenomen.

Figuur 1: Het paradigma van EBM (11).



3. Evaluatie van de beroepspraktijken is een verplichting geworden. In dat opzicht zou EBM een belangrijke rol kunnen spelen en de artsen de middelen aanreiken voor een objectieve evaluatie van hun praktijken, ervan uitgaande dat de kwaliteit van de zorg zal verbeteren als de artsen op de hoogte worden gebracht van de resultaten van de beste studies en die toepassen op de patiënt (27). Een goede medische praktijkvoering veronderstelt gegevens van studies die systematische en reproduceerbare observaties mogelijk maken. Ook een inzicht in de biologische en pathofysiologische mechanismen van ziekten is een essentieel, maar onvoldoende element. We kennen allen wel behandelingen die op pathofysiologisch vlak perfect logisch lijken, maar die desastreuze resultaten hebben opgeleverd. Een voorbeeld: hoewel encaïnide asymptomatische ventrikeltachycardie na een infarct vermindert (28), verhoogde het in werkelijkheid de mortaliteit bij die patiënten (12).

Een ander voorbeeld van een slechte praktijk is het gebruik van hoge doseringen of megadoseringen van conventionele neuroleptica. Het is bewezen dat veel patiënten daar niet goed op reageren. Enkele decennia geleden zijn artsen de medicamenteuze behandeling beginnen te individualiseren om het therapeutische succes te maximaliseren (*“adequate geïndividualiseerde dosering”*). De doseringen werden verhoogd tot 200mg haloperidolequivalenten per dag of meer (29,30). In sommige casuïstieken werden zelfs doseringen van 1.000mg haloperidol per dag beschreven. Dat wordt nu niet meer gedaan omdat hoge doseringen gevaarlijk zijn. Het gebruik van conventionele neuroleptica in hoge dosering veroorzaakt invaliderende en onaangename bijwerkingen.

4. Een continu leerproces (31). Dankzij EBM kunnen de resultaten van de medische research in de dagelijkse praktijk worden toegepast. Welsh & Lurie (32) stellen dat EBM ook een plaats moet krijgen in de opleiding. Volgens de auteurs is EBM een nieuwe uitdaging voor de docenten. De studenten moeten les krijgen over EBM met een bespreking van de sterke punten en de beperkingen ervan. Dat moet de toekomstige artsen leren hoe ze de juiste vragen moeten stellen en hoe ze met de nieuwe informatietechnieken toegang kunnen krijgen tot gevalideerde aanbevelingen.

De voordelen van EBM zijn dus (10):

1. bijwerking (*upgrading*) van onze basiskennis;
2. beter inzicht in en kritischere evaluatie van de methoden die in de klinische research worden gebruikt;
3. meer vertrouwen bij het nemen van een klinische beslissing;
4. perfectionering van de technieken voor het opzoeken van documenten;
5. verbetering van de leesgewoontes;
6. stimulering van een gelijkvormige zorgverlening dankzij gemeenschappelijke schema's en standaarden;
7. mogelijke optimalisering van de beschikbare middelen dankzij een evaluatie van de doeltreffendheid van verschillende behandelingen;
8. toegankelijkheid van de gegevens voor artsen van verschillende niveaus (ervaren artsen, assistenten, studenten) en ook voor niet-clinici;
9. betere communicatie tussen artsen en andere wetenschappers.

Maar wat moeten we dan doen als er geen bewijsmateriaal is waarop we onze klinische

beslissingen zouden moeten baseren? Isaacs & Fitzgerald (33,34) hebben hun collegae gevraagd wat ze zouden doen in geval van een klinisch probleem waarover geen vergelijkende, gerandomiseerde studie werd uitgevoerd en waarover er geen duidelijk bewijsmateriaal bestaat. Ze hebben de verschillende meningen verzameld en de antwoorden van hun collegae dan als volgt geclassificeerd:

1. *eminence-based medicine*: de vermaardheid (eminentie) van de arts is doorslaggevend in vergelijking met de bewijskracht;
2. *vehemence-based medicine*: de heftigheid en het geluidsniveau van de arts halen het op het niveau van bewijskracht;
3. *eloquence-based medicine*: de kwaliteiten en het charisma van de spreker halen het op het niveau van bewijskracht;
4. *providence-based medicine*: de bewijzen worden overgelaten aan God;
5. *diffidence-based medicine*: sommige artsen zien een probleem en zoeken een antwoord. Anderen zien alleen een probleem. Schuchtere artsen kunnen uit wanhoop niets doen. Dat kan natuurlijk beter zijn dan iets slechts doen;
6. *nervousness-based medicine*: de angst voor een rechtszaak zet aan om het onderzoek en de behandeling te starten. In een sfeer van fobische zenuwachtigheid is het enige slechte onderzoek datgene dat de arts vergeten is aan te vragen;
7. *confidence-based medicine*: gebaseerd op vertrouwen in zichzelf, de auteurs laten dat alternatief alleen over aan chirurgen.

4. EBM in de praktijk

EBM stoelt op een instrument voor productie van biomedische kennis, dat al enkele decennia de voorkeur geniet van de artsen: de gerandomiseerde klinische studie (5,35).

In de praktijk doorloopt het EBM-proces de volgende stappen (10,15,36,37):

1. het formuleren van een precieze klinische vraag uitgaande van een concreet probleem;
2. het opzoeken van artikels in de literatuur (met uitsluiting van aanvechtbare artikels) die voldoen aan het hoogste niveau van bewijskracht (gecontroleerde gerandomiseerde klinische studies en meta-analyses van hoge kwaliteit);
3. het onderwerpen van de artikels aan een kritisch onderzoek om de geldigheid en het nut (toepasbaarheid) van de betrokken interventie te evalueren;
4. het toepassen van de resultaten in de klinische praktijk op de betrokken patiënt.

4.1. Duidelijke formulering van een klinische vraag

De eerste stap bij EBM bestaat uit een heldere en precieze formulering van een klinische vraag met betrekking tot een gegeven patiënt of probleem

Tabel 1: PICO-criteria.

Criterion P (Problem/Population)	Kenmerken van de patiënt en/of het probleem dat hij vertoont
Criterion I (Intervention)	Welke interventie moet er worden overwogen?
Criterion C (Comparison)	Vergelijking met een andere interventie (indien die geschikt is)
Criterion O (Outcome)	Nagestreefd klinisch resultaat

(37). Het EBM-paradigma raadt aan de klinische vraag te ontleden in verschillende concepten, daarbij gebruik makend van de PICO-criteria (**Tabel 1**) (38). Dat model helpt om de klinische vraag op te splitsen in verschillende concepten, op grond waarvan de beste zoektocht kan worden gestart in de literatuur.

4.2. Opzoeken van relevante klinische artikels in de literatuur

De tweede stap bij EBM bestaat uit een doeltreffende zoektocht naar de relevante artikels die beantwoorden aan het klinische probleem.

4.2.1. Bibliografische gegevens

De klassieke werkwijze bestaat uit een zoektocht in gegevensbanken zoals Medline, maar daarvoor moet men de zoekprogramma's onder de knie hebben (37).

4.2.2. Analytische gegevens

Voor diegenen die de zoekinstrumenten niet beheersen, bestaan er aan EBM ontleende methodologische filters, die toelaten direct de artikels te selecteren die relevant zijn op het gebied van diagnostiek, etiologie, behandeling en prognose (37). Het gaat hier om gegevensbanken die toegankelijk zijn via het internet en die gegevens bevatten die werden nagekeken door experts:

4.2.2.1. De Cochrane Library

De Cochrane Library (b) bestaat uit drie belangrijke gegevensbanken.

De **Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)** bevat de integrale tekst van de systematische reviews van de doeltreffendheid van de gezondheidszorg die werden geschreven door de "Cochrane Collaboration", een internationaal netwerk van individuen en instellingen, die gegroepeerd zijn per specialisme (bv. de Cochrane-groep van schizofrenie, opgericht in 1994) (39). Er zijn twee soorten systematische reviews:

- volledige reviews: deze worden opgesteld en regelmatig bijgewerkt door de verschillende groepen van de Cochrane Collaboration;
- protocollen: systematische reviews in voorbereiding, die de gegevens bevatten over de context, de doelstellingen en de methoden van de studie waaraan wordt gewerkt.

De **Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)** is een gegevensbank van het

NHS CRD (*National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*). Dat centrum levert informatie over de doeltreffendheid van de behandelingen en de organisatie van de zorg. DARE bevat gestructureerde (in een gestandaardiseerd formaat, waarbij gebruik wordt gemaakt van een gedeeltelijk gecontroleerde woordenlijst) en becommentarieerde samenvattingen van systematische reviews of meta-analyses die uit meerdere internationale tijdschriften werden geselecteerd volgens een aantal criteria die de methodologische kwaliteit van deze studies moeten waarborgen.

Het **Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)** verzamelt de bibliografische referenties van gecontroleerde klinische studies (meer dan 480.000) die werden gecompileerd door de Cochrane Library. Het CENTRAL evalueert de studies niet, maar is een goede bron van studies die beantwoorden aan bepaalde methodologische criteria en die kunnen worden gebruikt om systematische reviews op te stellen. Het CENTRAL omvat studies die werden gepubliceerd in Medline, Embase en andere gegevensbanken, alsook rapporten die werden gepubliceerd in verslagen van conferenties enz.

Het spreekt voor zich dat er eveneens een kritische geest vereist is bij het gebruik van die bron. De meta-analyses van de Cochrane Library vertonen immers de beperkingen die eigen zijn aan elke meta-analyse. Het moge vooral duidelijk zijn dat de resultaten van een meta-analyse maar betrouwbaar zijn voor zoverre de studies die in de meta-analyse werden opgenomen, betrouwbaar zijn (13,35), en op deze wijze de statistische kracht van de meta-analyse verhogen.

Het CEBAM (Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine) is een onafhankelijk centrum, dat wordt gefinancierd door de Belgische minister van sociale zaken, volksgezondheid en milieu, en deel uitmaakt van de Cochrane Collaboration. Het CEBAM heeft vooral tot doel EBM aan te leren aan zorgverleners en patiënten. Dit omvat het leren raadplegen en analyseren van relevante, gevalideerde wetenschappelijke informatie, alsook het integreren van deze informatie in beslissingen over de gezondheidszorg. Als Belgische tak van de Cochrane Collaboration is het CEBAM ook verantwoordelijk voor de verspreiding van de bestaande systematische reviews (er bestaan er al meer dan 2.000) en moet het ook helpen bij het opstellen van nieuwe reviews.

De belangrijkste drie opdrachten van het CEBAM zijn:

- verspreiding van het concept van EBM in België en de naamsbekendheid verhogen;
- stimulering van de activiteiten van de Cochrane Collaboration in België;
- beheer en validering van de richtlijnen waarover er een consensus bestaat.

4.2.2.2. ACP Journal Club Collection

De ACP Journal Club Collection is een gegevensbank die gespecialiseerd is in EBM. Ze bevat twee tijdschriften: *ACP Journal Club* (1991-), een publicatie van het *American College of Physicians*, en *Evidence-Based Medicine* (1995-), een gezamenlijke publicatie van het ACP en de *British Medical Journal Group*. Deze gegevensbank wordt om de 2 maanden bijgewerkt. De uitgevers van de gegevensbank kiezen uit de bekendste klinische tijdschriften de beste studies op grond van strenge selectiecriteria, die rekening houden met de kwaliteit van het studiedesign en de relevantie voor de klinische praktijk. Ze verrijken de inhoud van de samenvatting en evalueren het belang van het artikel voor de klinische praktijk.

4.2.3. Publicatiebias van negatieve en/of niet-gepubliceerde studies

Studies waarin gunstige resultaten met een behandeling worden verkregen, hebben veel meer kans om te worden gepubliceerd, en vaak in meerdere vormen, dan studies waarin geen verschil kan worden aangetoond met een andere behandeling of waarvan de resultaten niet gunstig zijn. Dit fenomeen wordt publicatiebias genoemd. Het kan de appreciatie van een behandeling vervalsen, vooral als er een methodische synthese wordt gemaakt met of zonder meta-analyse ervan. De auteurs van dergelijke studies moeten dus bedacht zijn op een mogelijke publicatiebias en zouden die zo mogelijk moeten corrigeren.

Om de doeltreffendheid van een geneesmiddel te evalueren, baseren we ons op de artikels die werden gepubliceerd in grote internationale tijdschriften, en als de resultaten van die artikels in dezelfde richting wijzen, gaan we ervan uit dat de resultaten betrouwbaar zijn. Maar selectieve publicaties kunnen bij artsen en patiënten de indruk opwekken dat die geneesmiddelen doeltreffender zijn dan ze in werkelijkheid zijn.

Turner et al. (40) hebben in de NEJM een artikel gepubliceerd met als titel "*Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy*". In dat artikel tonen ze aan dat negatieve resultaten met antidepressiva niet werden gepubliceerd (**Tabel 2**). De auteurs zijn nagegaan welke van de 74 klinische studies (N = 12.564) die werden voorgelegd aan de FDA, in de internationale literatuur werden gepubliceerd. Die studies werden uitgevoerd met 12 nieuwe antidepressiva, die zeer veel werden voorgeschreven tussen 1987 en 2004. 37 van

Tabel 2: Al dan niet publicatie van de studies met antidepressiva en appreciatie van Turner en de FDA.

Studies	Appreciatie van de studies (N = 74) door de FDA		
	Positieve resultaten (N = 38)	Negatieve resultaten (N = 24)	Twijfelachtige resultaten (N = 12)
Gepubliceerd en eenzelfde appreciatie door Turner en de FDA	37 (97%)	3 (12%)	0
Gepubliceerd maar met een verschil in appreciatie tussen de FDA en Turner	0	5 (21%)	6 (50%)
Niet gepubliceerd	1 (3%)	16 (67%)	6 (50%)

de 38 studies die volgens de criteria van de FDA positieve resultaten hebben opgeleverd, werden gepubliceerd. Maar van de 36 studies die negatieve of twijfelachtige resultaten hebben opgeleverd, werden er 22 niet gepubliceerd; 11 studies werden gepubliceerd, maar de resultaten ervan werden anders beoordeeld door Turner dan door de FDA. Volgens de gegevens die in de wetenschappelijke tijdschriften werden gepubliceerd, heeft 94% van de studies positieve resultaten opgeleverd. Maar volgens de FDA heeft slechts 51% van de studies positieve resultaten gegeven. In de andere helft hebben de geneesmiddelen niet het verhoopte effect gegeven. Op de koop toe is het zo dat alle positieve studies op een na in de wetenschappelijke literatuur werden gepubliceerd, terwijl de meeste negatieve studies in de laden van de FDA zijn blijven liggen. De auteurs van de review kunnen niet nagaan of die interpretatiefouten te wijten zijn aan een fout van de auteurs van de artikels of van de sponsors van de studies, aan een beslissing van de uitgevers om bepaalde studies niet te publiceren of beide. De mogelijkheid van een foutieve appreciatie door de FDA wordt niet vermeld. Volgens de principes van de EBM zouden de artsen en de behandelde patiënten toegang moeten hebben tot de volledige en objectieve expertise omdat zij toch de eerste betrokkenen zijn. Turner et al. tonen aan dat dat niet zo is wat antidepressiva betreft. Zou dat ook zo zijn met andere geneesmiddelen?

Van Driel et al. (41) daarentegen hebben een willekeurige steekproef onderzocht van alle syntheseartikels van de Cochrane Collaboration die ook verwijzingen bevatten naar *unpublished data only*. De inhoud van die gegevens wordt niet geëvalueerd door de redacteurs van de reviews of andere experts, wat dus een bias kan veroorzaken in de meta-analyse. Slechts 11,9% van de syntheseartikels van Cochrane bevat verwijzingen naar *unpublished data only*. Hun analyse toont echter aan dat het onderzoek van niet-gepubliceerde studies weinig bijdraagt.

De methodologische kwaliteit van die niet-gepubliceerde studies, en meer specifiek de gegevens afkomstig van farmaceutische firma's en samen-

vattingen van symposia en congressen, is doorgaans slecht of wordt niet vermeld. Bovendien bleek 38% van de referenties, die zogezegd niet zouden zijn gepubliceerd, toch gepubliceerd te zijn. De auteurs besluiten dat het dan ook weinig zin heeft om niet-gepubliceerde studies op te zoeken. Bovendien zijn die studies ook nog moeilijk te vinden.

Het onderzoek Heres et al. (42) heeft aangetoond dat het resultaat van gesponsorde studies in 90% van de gevallen gunstig is voor het antipsychoticum van de sponsor. In een recente meta-analyse van Davis et al. (43) is echter aangetoond dat de waargenomen doeltreffendheid blijkbaar niet wordt beïnvloed door de sponsor.

4.3. Kritische evaluatie van de geldigheid en het nut (toepasbaarheid) van de gevonden resultaten

De derde stap van EBM bestaat uit een systematische evaluatie van de geldigheid en het nut van de resultaten van de geselecteerde artikels, en uit het extraheren van de bewijzen die de grondslag vormen van klinische beslissingen (10). Het kan gebeuren dat de gepubliceerde artikels niet relevant of methodologisch te zwak zijn om te worden gebruikt als basis voor klinische beslissingen (18).

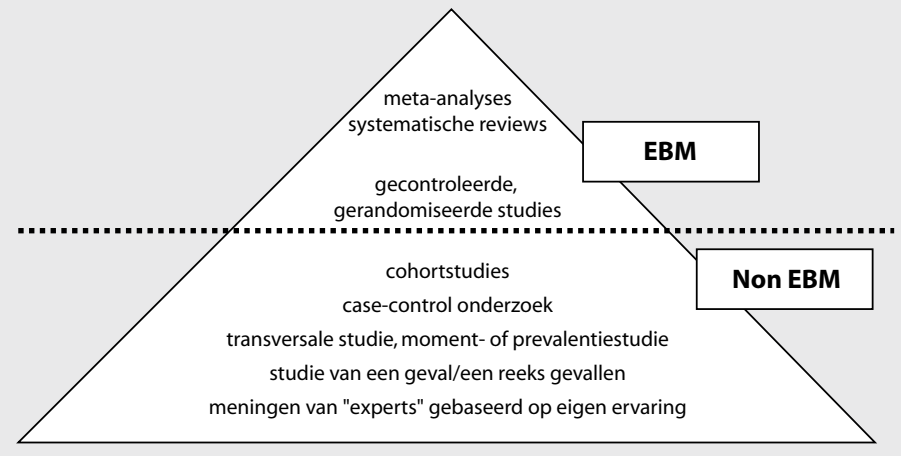
4.3.1. Rangschikking van de verschillende soorten studies

In een wetenschappelijk artikel onderscheiden we meerdere niveaus van bewijskracht. We kunnen een "hiërarchie" opstellen van de verschillende soorten studies naargelang hun intrinsieke methodologische kwaliteit en dus hun bewijskracht (**Figuur 2, Tabel 3**).

4.3.2. Evaluatiemethoden

Als een artikel nieuwe informatie bevat die nuttig is voor onze praktijk, moeten we het ook kritisch kunnen lezen. Zowel de Amerikaanse werkgroep, de *Evidence-Based Medicine Working Group*, in een reeks artikels in de JAMA sinds 1993, als het CEBAM (Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine) op zijn website, hebben enkele regels geformuleerd, die beschikbaar zijn in de vorm van evaluatieroosters. Daarin wordt uitgelegd hoe we de validiteit van

Figuur 2: Rangschikking van de verschillende soorten studies in functie van hun intrinsieke methodologische kwaliteit (17; www.ebm.lib.ulg.ac.be; 35).



Tabel 3: Terminologie van de verschillende soorten studies (44).

- **Opinies van "experts":** gebaseerd op eigen ervaring
- **Studie van een geval/een reeks gevallen** (*case study, étude de cas/séries de cas*): een niet-gecontroleerde observatiestudie waarin een gedetailleerde analyse van de problematiek en het verloop van de ziekte bij een gegeven patiënt of een beperkt aantal patiënten of controlepersonen wordt beschreven.
- **Transversale studie, moment- of prevalentiestudie** (*cross sectional study, étude transversale, étude du moment, étude de prévalence*): vorm van epidemiologische observatiestudie die op een bepaald ogenblik wordt uitgevoerd in een gegeven populatie om informatie te verzamelen over risicofactoren en/of andere gegevens. Voorbeelden van transversale studies zijn: het bepalen van de prevalentie van een ziekte, het opsporen van een ziekte of risico (screening), onderzoek naar etiologische factoren.
- **Case-control onderzoek** (*case-control study, étude de cas témoins*): meestal wordt een groep patiënten die tekenen van een bepaalde ziekte vertonen (casussen), vergeleken met een groep mensen die deze eigenschappen niet vertonen (controles). Men meet en vergelijkt de blootstelling aan een potentiële risicofactor in elk van beide groepen. Het relatieve risico van de blootstelling wordt in een case-controlonderzoek geschat en uitgedrukt als de odds ratio. Deze onderzoeken worden vooral toegepast in etiologisch onderzoek. Bij bepaalde zeldzame ziekten of ziekten die zich over een lange periode ontwikkelen, kan men met behulp van dit onderzoeksopzet hypothesen formuleren over een mogelijk verband tussen de risicofactoren en het optreden van de ziekte.
- **Cohortonderzoek** (*cohort study, études de cohortes*)
 - een retrospectieve cohortstudie: hier gaat men uit van een groep patiënten met een ziekte of bepaalde resultaten (gevallen) (bv. schizofrene patiënten in remissie). De kenmerken en de vroegere informatie verkregen bij een vroegere blootstelling aan een of meer mogelijke risicofactoren worden vergeleken met die bij mensen die de ziekte of het resultaat niet vertonen (controles).
 - een prospectieve cohortstudie: mensen die al dan niet worden blootgesteld aan een risicofactor (zoals een schadelijke stof of een bepaald gedrag), worden gedurende lange tijd opgevolgd (doorgaans meerdere jaren). In het begin van de studieperiode mogen de onderzochte twee populaties de bestudeerde parameter niet vertonen om de incidentie van die parameter te kunnen berekenen in de blootgestelde en de niet-blootgestelde groep (bijvoorbeeld longkanker, rokers versus niet-rokers).
- **Gecontroleerde, gerandomiseerde studies** (*randomised controlled trial, études contrôlées et randomisées*): de proefpersonen worden willekeurig in verschillende evaluatiegroepen ingedeeld. De vergelijking gebeurt met een referentiebehandeling (standaard) of een placebo.
- **Systematische review:** een methodologische synthese waarbij een precies zoekschema wordt gevolgd.
- **Meta-analyse:** een methodische synthese waarbij de resultaten van kwalitatief vergelijkbare klinische studies worden samengevoegd ("gepooled") en herberekend. Met die techniek kan men betrouwbaardere conclusies trekken over de doeltreffendheid van interventies of behandelingen.

Fictief voorbeeld

100 patiënten worden gedurende 1 jaar behandeld met A of B. We gaan na hoeveel patiënten in dat jaar in het ziekenhuis werden opgenomen.

* **relatief risico (relative risk):** het quotiënt van de twee risico's: $Re/Rc = 0,15/0,20 = 0,75$

	Gehospitaliseerd	Niet gehospitaliseerd	
Experimentele groep (bv. A) (n = 100)	15 (a)	85 (b)	100 (a+b)
Controlegroep (bv. B) (n = 100)	20 (c)	80 (d)	100 (c+d)
	35 (a+c)	165 (b+d)	200

Re (waarschijnlijkheid van het evenement in de experimentele groep = $a/a+b = 0,15$)

Rc (waarschijnlijkheid van het evenement in de controlegroep = $c/c+d = 0,20$)

In een interventiestudie is het relatieve risico een raming van de waarschijnlijkheid dat het resultaat (bv. ziekenhuisopname) in de experimentele groep zoveel maal beter ($RR > 1$) of slechter ($RR < 1$) is dan het resultaat dat in de controlegroep wordt waargenomen. In dit voorbeeld zou de groep die wordt behandeld met A, een risico van 0,75 lopen in vergelijking met de groep die wordt behandeld met B.

* **de relatieve daling van het risico:** wordt als volgt berekend: $(Re-Rc)/Rc = (0,15-0,20)/0,20 = -0,25$. Dat betekent dat het risico op opname in het ziekenhuis met 1/4 zou dalen in de groep die wordt behandeld met A.

* **het aantal patiënten dat moet worden behandeld (number needed to treat):** dat is het aantal patiënten dat gedurende een specifieke periode (bv. 1 jaar) moet worden behandeld om een gegeven evenement (bv. een ziekenhuisopname) te voorkomen. Het NTT is gelijk aan het omgekeerde van de daling van het absolute risico (1/daling absolute risico). De daling van het absolute risico is het verschil in incidentie van optreden van evenementen tussen de experimentele groep en de controlegroep ($15-20 = -5$). Het aantal patiënten dat in dit voorbeeld moet worden behandeld, is $1/-5 = -0,20$, dus 20 patiënten. Als we dus 20 patiënten gedurende 1 jaar behandelen, zal een van de patiënten dat jaar ontsnappen aan een ziekenhuisopname.

* **precisie van het resultaat:** de precisie wordt vaak uitgedrukt door het 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI). De onderste en de bovenste waarde bevatten het reële effect van de behandeling aangezien het resultaat van die studie 95 op 100 keer binnen die limieten zou vallen als de studie 100-maal zou worden overgedaan in verschillende groepen. In dat geval is de p-waarde $< 0,05$. Hoe kleiner het betrouwbaarheidsinterval, des te hoger is de precisie. Het betrouwbaarheidsinterval zal des te kleiner zijn als er meer patiënten worden gerekruteerd, de incidentie van het gemeten effect hoger is, en het effect preciezer wordt gemeten. Met andere woorden, 100 patiënten geven een preciezer resultaat dan 10. Een zeer frequent effect geeft een significanter resultaat dan een zeer zeldzaam effect. En een grotere precisie bij meting van het effect (een cijfer en niet een gamma) resulteert in een hogere zekerheid.

Voor meer informatie verwijzen we de lezer naar Neuron 2003, vol 8, nr. 9 (supplement) (45).

een studie kunnen controleren, hoe we de resultaten kunnen identificeren en hoe we kunnen nagaan of de conclusies kunnen worden toegepast op de betrokken patiënt. Die kritische lectuur is bijvoorbeeld de aanpak die door het CEBAM wordt aangeraden: een proces in drie tijden, namelijk inspectie, palpatie en auscultatie (22).

1. Inspectie (screening)

- Is het onderwerp interessant voor mijn praktijk?
- Is het een ernstig, kwalitatief hoogstaand, betrouwbaar tijdschrift? Dat is meestal zo als het tijdschrift gebruik maakt van *peer-review*, waarbij dus "pares" de teksten nalez en bekritisieren en waarbij de auteurs

het artikel op grond van die opmerkingen aanpassen.

- Is de vraag precies? De titel van een artikel over therapeutisch onderzoek is goed als hij precies het type behandeling (wat?), de kenmerken van de patiënten die er baat bij vinden (bij wie?), en de doelstelling of het evaluatiecriterium van de parameters (waarom) weergeeft. Als de titel niet precies genoeg is, kan de gewenste informatie worden gevonden in de rubriek "Methode" van het abstract.

2. Palpatie (selectie)

Er zijn drie kwaliteitscriteria die moeten worden gecontroleerd: de randomisatie, het dubbelblinde karakter en de follow-up van de patiënten.

- Randomisatie: bij onderzoeksonderwerpen die werden onderzocht in niet-gerandomiseerde en vervolgens gerandomiseerde studies, worden vaak valselijk betere resultaten behaald in de niet-gerandomiseerde studies. Randomisatie dient om, door middel van het toeval, ervoor te zorgen dat de twee groepen (placebogroep en behandelingsgroep) identiek zijn voor alle bekende en onbekende factoren die de onderzochte parameter beïnvloeden. Als de resultaten verschillen tussen de twee groepen, kan het waargenomen effect zodoende worden toegeschreven aan de onderzochte behandeling.
- Het dubbelblinde karakter. Met een dubbelblinde studie kan een bias bij de observatie van de resultaten worden vermeden doordat noch de patiënt noch de arts weten welke behandeling in feite wordt toegediend.
- De follow-up van de patiënten: een belangrijk punt is het aantal patiënten dat niet kon worden geëvalueerd op het einde van de studie (*lost to follow-up*). Het zou immers goed kunnen dat die patiënten niet meer werden gevolgd omdat ze het zeer goed stellen of omdat ze zeer slecht zijn geëvolueerd of om-

dat ze uit het oog zijn verloren. De ultieme test is nagaan of het resultaat van een positieve studie overeind blijft als alle patiënten die in de behandelingsgroep uit het oog werden verloren, beschouwd worden als patiënten die een negatieve evolutie hebben gekend, en als alle patiënten in de placebogroep die uit het oog werden verloren, beschouwd worden als patiënten die een positieve evolutie hebben gekend. Voorts zijn er nog de volgende problemen: patiënten die tijdens de studie van groep veranderen; patiënten die worden ingedeeld in de placebogroep, maar toch de interventie krijgen; patiënten die worden ingedeeld in de interventiegroep, maar die interventie niet krijgen; en tot slot patiënten die de behandeling onderbreken bij gebrek aan therapietrouw.

3. Auscultatie (analyse)

- Het primaire eindpunt (*primary endpoint*) moet duidelijk worden gedefinieerd. We moeten goed opletten met surrogaateindpunten (*surrogate endpoints*), die maar een onvolmaakte weerspiegeling zijn van het echte klinische evenement waaraan de behandeling iets wil doen. Die surrogaateindpunten zijn vaak cijfergegevens.
- De grootte van het waargenomen resultaat kan op verschillende manieren worden uitgedrukt (zie kader "Fictief voorbeeld").

4.4 Toepassing van de resultaten in de klinische praktijk en op de individuele patiënt

Deze laatste stap bestaat uit een finale en noodzakelijke beschouwing, die te maken heeft met aspecten van generalisatie, adequaatheid en de risico-batenverhouding van de studie.

- Kan de studie worden veralgemeend naar de praktijk? Dat is zo als de patiënten die in de studie werden onderzocht, voldoende lijken op de patiënten die de arts behandelt. Daarom is het zo belangrijk om de inclusie- en

exclusiecriteria te lezen, de ernst te evalueren van de ziekte die in het artikel wordt onderzocht, alsook de belangrijkste kenmerken van de patiënten te bekijken.

- Is de studie adequaat? De analysecriteria die in het artikel worden gehandhaafd, moeten overeenstemmen met wat wij essentieel vinden voor de ziekte in kwestie. De resultaten moeten inderdaad klinische resultaten zijn.
- Is de behandeling gunstig voor de behandelde patiënten? Wegen de waarschijnlijke voordelen van de behandeling op tegen de mogelijke complicaties? Hierbij moeten de verschillende gevolgen van de behandeling in beschouwing worden genomen (bijwerkingen, toename in consultaties, kosten...). Deze gevolgen moeten worden afgewogen tegen de mogelijke voordelen. De daling van het absolute risico en het aantal patiënten dat moet worden behandeld om een complicatie of een evenement te voorkomen, vormen een goede samenvatting van de resultaten.

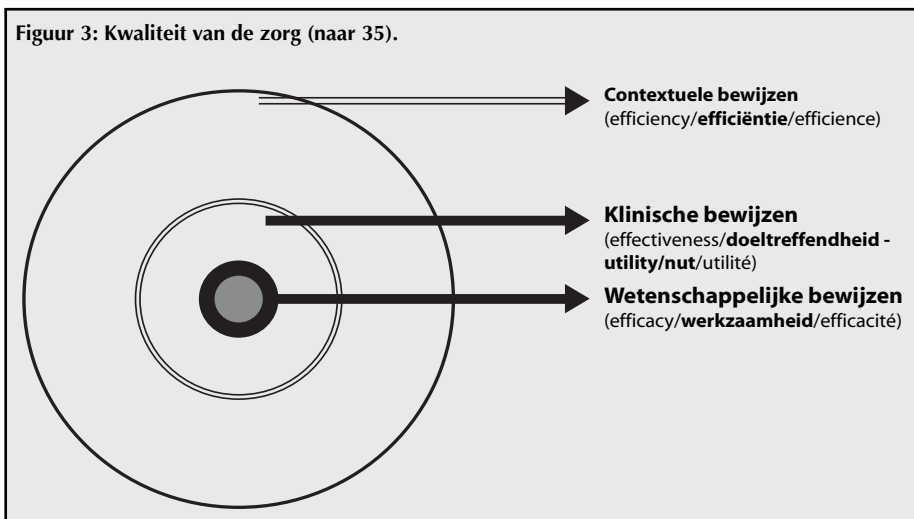
4.5. De kloof tussen "de bewijzen" en de praktijk (35)

Informatie over de doeltreffendheid van de behandelingen gebaseerd op stevige medische bewijzen is de eerste voorwaarde voor elke op bewijskracht gestoelde praktijkvoering. Maar als de resultaten van de wetenschappelijke studies (de feiten of de bewijzen) ter beschikking worden gesteld voor de klinische praktijk, verbetert de kwaliteit van de zorg niet onmiddellijk. Het concept "kwaliteit van zorg" is complex en vergt een veel bredere aanpak. Een beslissing over de behandeling van patiënten moet gebaseerd zijn op een grondige kennis van de aandoening en van de behandeling ervan (wetenschappelijke bewijzen), maar volgens van Driel (35) moeten we rekening houden met de specifieke context van de gezondheidszorg en de arts-patiëntrelatie (klinische bewijzen) en moeten we zorgen voor een efficiënte en billijke verdeling van de beschikbare middelen (contextuele bewijzen) (Figuur 3).

Klinische bewijzen

Medische evidentie geeft informatie over de werkzaamheid (*efficacy*) van een interventie in een gecontroleerde setting bij een zorgvuldig geselecteerde groep patiënten. Echter, in de realiteit, in de dagelijkse praktijk, zijn patiënten mensen met verschillende biopsychologische, culturele en sociaal-economische achtergronden (zie verder, de beperkingen van EBM), die vaak aanmelden met meer dan een aandoening. Ze raadplegen artsen die ook elk hun eigen specifieke vaardigheden hebben (bijvoorbeeld met betrekking tot communicatie), overtuigingen en hun empathie. In de dagelijkse praktijk wordt de behandeling van patiënten bovendien minder intens opgevolgd dan in het kader van een klinische studie, en zijn ze ook veel minder trouw aan de voorgeschreven behandeling. Al deze factoren vormen de context van de

Figuur 3: Kwaliteit van de zorg (naar 35).



patiëntenzorg en dragen bij tot de werkzaamheid van interventies in het dagelijkse leven, praktische doeltreffendheid, klinische doeltreffendheid of nut (*effectiveness*) genoemd. Er kunnen meerdere indicatoren worden gebruikt om de doeltreffendheid van een antipsychoticum te beoordelen. In de CATIE-studie werd het nut van antipsychotica van de tweede generatie (olanzapine, quetiapine, risperidone en ziprasidone) en van het klassieke neurolepticum perfenazine gemeten (*effectiveness*). In die studie werd het aantal patiënten dat de behandeling heeft stopgezet, gebruikt als maat van klinische doeltreffendheid in de praktijk. Dat aantal weerspiegelt immers de evaluatie van de medicatie door de patiënt én door de arts. De patiënten konden de medicatie stopzetten wegens bijwerkingen (toxiciteit), gebrek aan werkzaamheid of vanwege een beslissing van de patiënt of de psychiater (46,47). Informatie over contextuele evidentie helpt ons om de kloof tussen werkzaamheid en nut te begrijpen. Volgens van Driel (35) beantwoordt die informatie over het nut aan een reële behoefte van de artsen. Die informatie geeft immers een antwoord op de belangrijkste vraag waarmee zij worstelen: "Hoe werkt het bij mijn patiënten, in mijn praktijk?". Door met de patiënten te praten over hun wensen en mogelijke misvattingen en door aandacht te geven aan hun ideeën over hun eigen gezondheid, zouden deze obstakels grotendeels uit de weg kunnen worden geruimd. Dat opent de weg naar een rationelere, op bewijskracht gebaseerde behandeling.

Contextuele bewijzen

Niet alle werkzame en nuttige interventies kunnen in de praktijk worden gerealiseerd. Het budget voor de gezondheidszorg is beperkt en de beleidsmensen moeten de kosten onder controle houden en de gezondheidszorg toegankelijk houden voor alle burgers. Reglementeringen, zoals de voorwaarden voor terugbetaling van geneesmiddelen, kunnen het voorschrijfgedrag van de artsen sterk beïnvloeden, zeker op korte termijn. Dergelijke maatregelen worden doorgaans ingegeven door een controle van de kosten en dat principe stemt niet vanzelfsprekend overeen met een rationele, op bewijskracht gebaseerde behandeling.

5. De beperkingen van EBM

De wetenschappelijke gemeenschap heeft wel een aantal bezwaren geuit tegen EBM (5). Aangezien de geneeskunde zowel een kunst als een wetenschap is, worden de principes van EBM, dat als dominant paradigma naar voren wordt geschoven, energiek bestreden.

1. EBM is een reductionistische benadering. Deze benadering van ziekte stoelt op statistische modellen waarbij de ziekte niet meer wordt beschouwd vanuit het individu, maar vanuit de po-

populatie (5). Het belangrijkste en betrouwbaarste instrument voor de productie van overtuigende gegevens (gerandomiseerde studies), is niet gevoelig voor bepaalde gegevens, die nochtans fundamenteel kunnen zijn bij de klinische beoordeling: de contextuele gegevens die betrekking hebben op de individualiteit van de patiënten (48). Als ze goed zijn ontworpen en als de klinische gevallen geschikt zijn, geven observatiestudies ook betrouwbare en valide resultaten (49,50). Bij een meta-analyse, waarbij de resultaten van verschillende gecontroleerde, gerandomiseerde studies voor eenzelfde gezondheidsprobleem worden gecombineerd, rijzen er problemen van over- of ondervertegenwoordiging van bepaalde subgroepen van de onderzochte algemene populatie als de inclusie/exclusiecriteria verschillen van de ene gecontroleerde studie tot de andere (51).

2. In zeer veel domeinen van klinische activiteit zijn er geen studies of zijn de bestaande studies niet representatief voor de patiënten waarop ze beweren van toepassing te zijn. "Wat in een artikel van een wetenschappelijk tijdschrift als zwart of wit wordt gepresenteerd, kan in de praktijk snel grijs worden" (52,53).

3. Informatie die vandaag valide en exact is, is dat in de toekomst misschien niet meer.

4. De toepasselijkheid van de wetenschap blijft een wijd verbreide, maar daarom nog niet universele overtuiging. Vanuit het oogpunt van de etno-

psychiatrie kan de aandacht worden gevestigd op cultuurgebonden syndromen: stoornissen waarvan het beeld wordt bepaald door het culturele systeem. Frappant is vooral dat die syndromen niet kunnen worden geduid in het westerse nosografische systeem (bv. *amok* en *latah* in Maleisië, *koro* bij Malinezen en Zuid-Chinezen, *berserk* bij de oude Vikingen en het Indiasyndroom). Gezien het bestaan van die syndromen is in de psychiatrie de vraag gesteld over de relativiteit van haar conceptualisaties. Syndromen die specifiek zijn voor een gegeven cultuur, blijven doorgaans beperkt tot specifieke maatschappijen of cultuurzones (54). Voorts zijn er over de hele wereld een oneindig aantal doeltreffende therapeutische systemen. Die systemen kunnen geenszins worden gereduceerd tot dat van EBM. Elke cultuur beschikt over haar eigen manieren om psychische stoornissen te behandelen (55-59). Zo bestaat er een "Maghrebijns systeem van ziekten en behandelingen", waarbij in de volksmond een onderscheid wordt gemaakt tussen "ziekten voor het ziekenhuis", die behoren tot het terrein van de moderne geneeskunde of de EBM, en "ziekten voor genezers", die behoren tot het terrein van de traditionele geneeswijzen. Tot die tweede categorie behoren stoornissen waarvan de oorzaak wordt toegeschreven aan een stoornis in de relaties tussen de zichtbare en de onzichtbare wereld. Die stoornis kan drie grote oorzaken hebben: tovenarij, het slechte oog en kwaadaardige geesten of djinns. Zelfs als ze goed en mohammedaans zijn, hebben de djinns hun karakter en zijn ze lichtgeraakt, koleriek en wraakzuchtig: het kan gebeuren dat men ze kwetst zonder het

Tabel 4: Niveaus van wetenschappelijk bewijs en kracht van de richtlijnen (13).

Niveau van wetenschappelijk bewijs geleverd door de literatuur	Kracht van de richtlijnen
Niveau 1	Graad A Wetenschappelijk bewijs geleverd
Vergelijkende, gerandomiseerde studies met een hoge bewijskracht Meta-analyses van vergelijkende, gerandomiseerde studies (laag alfa- en bètarisico) Beslissingsanalyse gebaseerd op goed uitgevoerde studies	
Niveau 2	Graad B Wetenschappelijk vermoeden
Vergelijkende, gerandomiseerde studies met lage bewijskracht (hoog alfa- en bètarisico) Goed uitgevoerde vergelijkende, niet-gerandomiseerde studies Cohortstudies	
Niveau 3	Graad C Laag niveau van wetenschappelijke bewijskracht
Vergelijkende, niet-gerandomiseerde studies Cohortstudies	
Niveau 4	
Vergelijkende studies met een historische reeks	
Niveau 5	
Reeksen gevallen	
Alfarisico: risico om ten onrechte te besluiten dat een interventie werkzaam is, terwijl het waargenomen verschil louter toe te schrijven is aan het toeval (vals positief). Bètarisico: risico om ten onrechte te besluiten dat een interventie niet werkzaam is, terwijl de studie in feite niet krachtig genoeg was om haar werkzaamheid aan te tonen (vals negatief).	

te beseffen en dat men dan hun wraak moet ondergaan. Die laatste kan allerhande vormen aannemen, zoals een psychose (60,61).

5. EBM schuift het klinische oordeel naar de achtergrond. De zoektocht naar overtuigende gegevens vervangt het beoordelingsvermogen van de arts en genereert schema's voor klinische actie die de artsen en het verplegend personeel potentieel alle initiatief ontnemen (5,62). Volgens Jobin (5) kan een richtlijn voor de klinische praktijk bijdragen tot een "mechanisering" van het diagnostische en therapeutische beleid. Die kritiek is relevant aangezien EBM volgens Sackett et al. (18) juist tot doel heeft de beste beschikbare overtuigende gegevens (18) en de desiderata van de patiënt (11) te integreren in de klinische ervaring van de arts.

6. Een geneeskunde die gebaseerd is op niveaus van bewijskracht, houdt geen rekening met vernieuwingen, ontdekkingen. Het is een "methode zonder genie" (63).

7. Er is veel tijd nodig om de methode aan te leren en toe te passen.

8. Er is een minimum aan materiaal en kennis van informatica en statistiek vereist. Kennis van de statistiek is een belangrijke voorwaarde bij het gebruik van EBM in de gewone praktijk.

9. EBM zou zich kunnen doen gelden in de vorm van richtlijnen of medische referenties die tot doel hebben de medische praktijk te normaliseren en strikt te omkaderen. Een dergelijke aanpak houdt dan een risico in op juridische of economische neveneffecten als EBM zou worden gebruikt als de enige inroepbare medische referentie in geval van een conflict. Elke arts die zou afwijken van de EBM, zou dan ook kunnen worden gestraft. We kennen allemaal klinische situaties waarin de arts een risico neemt in geval van onzekerheid of buiten de klassieke regels voorschrijft, daarom nog niet onverantwoordelijk, maar met afweging van het risico dat hij neemt voor een verwacht nuteffect, rekening houdende met de specificiteit van een patiënt en een situatie.

6. Een voorbeeld van toepassing van EBM: de kwaliteit en de evaluatie van de klinische richtlijnen

Richtlijnen vormen een belangrijke bron van informatie voor de praktijk. We kunnen ons geen westerse gezondheidszorg meer voorstellen zonder richtlijnen voor een goede praktijk. Ze zijn een onontbeerlijk instrument voor de artsen die beslissingen moeten nemen. Tal van individuen en organisaties hebben richtlijnen voor de klinische praktijk en consensusschema's opgesteld (24). Omzetting van kennis in klinische richtlijnen kan de kwaliteit, de adequaatheid en de kosten-batenverhouding verbeteren (64). De

Tabel 5: Domeinen van het AGREE-schema (Appraisal Guideline Research Evaluation Europe) (67,69).

- 1. Onderwerp en doel(en): betreft het doel van de richtlijnen, de specifieke klinische vragen, en de patiëntenpopulatie.**
 - De doelstelling(en) van de richtlijnen moet(en) gedetailleerd worden beschreven en de te verwachten gezondheidswinst van de richtlijn dient specifiek te zijn voor het klinische probleem.
 - Er moet een gedetailleerde beschrijving worden gegeven van de klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft.
 - Er moet duidelijk worden beschreven op welke doelgroep de richtlijn is gericht. De leeftijd, het geslacht, het klinische beeld en de comorbiditeit zouden moeten worden gepreciseerd.
- 2. Betrokkenheid van belanghebbenden: onderzoekt in welke mate de richtlijn rekening houdt met de standpunten van de beoogde gebruikers.**
 - De professionals die in een of ander stadium betrokken zijn bij het opstellen van de richtlijn.
 - Bij het opstellen van de richtlijn zou rekening moeten worden gehouden met de ervaringen en de verwachtingen van de patiënten.
 - De doelgroep moet duidelijk in de richtlijn worden beschreven.
 - Een richtlijn zou voor publicatie voor verdere validering moeten worden getest in een doelgroep.
- 3. Methodologie: beschrijft het opzoeken en de samenvatting van de wetenschappelijke bewijzen, alsook de methoden die werden gebruikt om de richtlijnen op te stellen en te herzien.**
 - Er moeten details worden gegeven over de wijze waarop de wetenschappelijke bewijzen werden verzameld, d.w.z. de gebruikte zoektermen, de geraadpleegde bronnen en de periode die de zoekopdracht beslaat.
 - De inclusie- en exclusiecriteria van de wetenschappelijke bewijzen die bij het onderzoek werden gevonden, moeten worden vermeld (bv. alleen bewijzen afkomstig van gerandomiseerde klinische studies).
 - Er moet een beschrijving zijn van de methoden die werden gebruikt bij het opstellen van de richtlijnen, alsook van de wijze waarop men tot de uiteindelijke conclusies is gekomen.
 - De richtlijn moet rekening houden met de gunstige effecten, de bijwerkingen en de risico's van de aanbevelingen voor de gezondheid.
 - Er moet een expliciet verband bestaan tussen de richtlijnen en de wetenschappelijke bewijzen waarop de richtlijnen stoen. Elke richtlijn zou moeten gelinkt zijn aan een lijst van referenties waarop ze is gebaseerd.
 - Een richtlijn moet voor publicatie worden voorgelegd aan een extern naleescomité (bestaande uit klinische en methodologische experts).
- 4. Helderheid en presentatie: onderzoekt het taalgebruik en de vorm van de richtlijnen.**
 - De richtlijnen zijn precies en ondubbelzinnig. Op grond van de beschikbare wetenschappelijke bewijzen zou een richtlijn een concrete en precieze beschrijving moeten geven van de geschikte behandeling, de situatie en de doelgroep.
 - De verschillende opties voor de behandeling van het klinische probleem moeten duidelijk worden gepresenteerd.
 - De meest relevante richtlijnen moeten gemakkelijk herkenbaar zijn.
 - De richtlijn zou moeten vergezeld zijn van middelen om hem toe te passen.
- 5. Toepasbaarheid: gaat na of de richtlijn rekening houdt met mogelijke organisatorische, gedragsmatige, en financiële consequenties bij de toepassing ervan.**
 - De organisatorische veranderingen die nodig zouden kunnen zijn om de richtlijnen toe te passen, moeten worden besproken.
 - De economische impact van toepassing van de richtlijnen werd onderzocht.
 - De richtlijn geeft criteria om na te gaan of de richtlijnen worden gevolgd en/of om een audit te realiseren.
- 6. Redactionele onafhankelijkheid: betreft de onafhankelijkheid van een richtlijn en opsporing van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.**
 - Er zou duidelijk moeten worden vermeld dat de opinies of de belangen van financiële organismen invloed zouden kunnen hebben gehad op de uiteindelijke richtlijnen.
 - Er zou expliciet moeten worden vermeld dat alle leden van de werkgroep het al dan niet bestaan van een belangenconflict hebben gemeld.

richtlijnen kunnen ook een waardevol pedagogisch middel zijn (65). Het kwaliteitsniveau van de richtlijnen kan evenwel verschillen (zie ook **Tabel 4**).

Bij het opstellen en bijwerken van richtlijnen voor de klinische praktijk moet een strikte en expliciete methode worden gevolgd om valide, geloofwaardige richtlijnen te verkrijgen (66). Het is dan ook niet verwonderlijk dat de EBM zich heeft ontwikkeld in de richting van "richtlijnen voor de klinische praktijk" of "guidelines", die dan aan de arts worden gepresenteerd, en waarbij hij zelf dan alleen nog maar het document hoeft te open-

nen. Hierin zou hij dan al zijn vragen moeten terugvinden met het beste antwoord erop. Met het AGREE-schema kan de veronderstelde validiteit van de richtlijnen worden geëvalueerd. De evaluatie omvat een oordeel over de methoden die werden gebruikt om de richtlijnen op te stellen, alsook een evaluatie van de kwaliteit van de formulering van de richtlijnen. Het is een generisch schema dat op elk type richtlijnen kan worden toegepast, ongeacht het gezondheidsprobleem, de medische interventie of het zorgtype: diagnose, preventie en gezondheidspromotie. Het schema bestaat uit 23 items die in 6 domeinen zijn georganiseerd (67,68) (**Tabel 5**).

7. EBM en schizofrenie

7.1. Historisch kader: voorbeelden van non evidence-based praktijken bij schizofrenie

Enkele historische voorbeelden die ruim ingang hebben kunnen vinden, hoewel er geen formele bewijzen voor waren, zijn: lobotomie, insuline-therapie en het concept van "schizofrenogene moeder". Gelukkig zijn deze geleidelijk verdwenen en dit omwille van diverse redenen, zoals vooral het feit dat hun doeltreffendheid niet bewezen was.

7.2. Evidence-based praktijken bij schizofrenie

7.2.1. Antipsychotica

Antipsychotica vormen de hoeksteen van de behandeling van schizofrenie. Op grond van meerdere studies en tal van systematische reviews en meta-analyses (onder meer door de *Cochrane Collaboration*), en de gids van het *National Collaborating Centre for Mental Health* en het NICE kunnen we de volgende conclusies trekken.

- Antipsychotica van de tweede generatie zijn minstens even doeltreffend als de klassieke neuroleptica bij de behandeling van de positieve symptomen (70-83), maar veroorzaken minder extrapiramidale bijwerkingen (70-72, 74-83). Die laatste zijn een belangrijke oorzaak van slechte therapietrouw (81,84).
- Volgens sommige studies hebben antipsychotica van de tweede generatie een beter effect op de negatieve (85-87), de depressieve (88-91) en de cognitieve symptomen (92-97) dan de klassieke neuroleptica (98). Bovendien verbeteren ze de levenskwaliteit (99-101) en verlagen ze de totale kosten van de behandeling in vergelijking met de klassieke neuroleptica (102). Er zijn in de literatuur evenwel geen afdoende bewijzen dat een bepaald antipsychoticum van de tweede generatie economisch gezien te verkiezen zou zijn boven de andere (102).
- Hoewel antipsychotica van de tweede generatie minder neurologische bijwerkingen veroorzaken, werden specifieke problemen gemeld (81) zoals gewichtstoename (103), een verlenging van het QTc-interval (104) en een hoger risico op diabetes (105).
- Het is niet bewezen dat antipsychotica van de tweede generatie, op clozapine na, onderling verschillen qua doeltreffendheid (70,106-110).
- Hoewel antipsychotische polymedicatie nog wordt gebruikt, zijn er na een periode van 40 jaar geen overtuigende gegevens om die omstreden behandelingsstrategie te ondersteunen (3).

Uitgaande van de principes van EBM hebben we **tabel 6** opgesteld, waarin we het niveau van bewijskracht aanduiden waarop de verschillende beweringen over antipsychotica van de tweede generatie zijn gestaafd.

Hoewel het bewezen is dat antipsychotica doeltreffend zijn bij de behandeling van psychosen, blijven psychologische interventies belangrijk. De cijfers variëren, maar een vijfde tot een derde van de schizofrene patiënten vertoont maar een beperkte klinische verbetering onder behandeling met antipsychotica (111). Vanuit EBM-standpunt lijken cognitieve gedragstherapie en *Assertive Community Treatment* (ACT) bijzonder interessant.

7.2.2. Cognitieve gedragstherapie (CGT)

CGT streeft naar een betere aanpassing aan de psychotische ervaring vanuit cognitief, gedragsmatig en affectief oogpunt. Deze therapieën berusten voor een groot stuk op een poging de patiënt een nieuw verklarend model van de psychose te laten aannemen: het kwetsbaarheid-stressmodel (112).

Antipsychotica van de tweede generatie zijn even doeltreffend als de klassieke neuroleptica en hebben zelfs een sterker effect op de negatieve, de depressieve en de cognitieve symptomen.

7.2.2.1. INSERM (c)

Volgens het "rapport collaboratif INSERM, trois thérapies évaluées" uit 2004, dat na anderhalf jaar onderzoek van de gegevens werd opgesteld door acht experts die verschillende meningen zijn toegegaan, hebben gedragstechnieken duidelijk een gunstig effect op de psychosociale revalidatie van psychotische toestanden. In totaal werden 4 meta-analyses gebruikt (113-116).

7.2.2.2. Cochrane

De review van de Cochrane-groep is gebaseerd op 19 gerandomiseerde studies, waarin CGT werd vergeleken met een standaardbehandeling. CGT blijkt uiteindelijk maar weinig significante voordelen te bieden, hoewel de auteurs in datzelfde artikel stellen dat CGT een veelbelovende aanvullende behandeling is, althans op korte termijn (117), die echter nog niet voldoende werd geëvalueerd. De review is evenwel aanvechtbaar omdat er studies in opgenomen werden waarvan de initiële doelstellingen verschilden.

7.2.2.3. Meta-analyses in de literatuur

Volgens een recente review van 16 goed uitgevoerde meta-analyses (118) is de cognitieve gedragstherapie een veelbelovende aanvullende behandeling (118,119), die op lange termijn doeltreffend blijkt te zijn bij de behandeling van schizofrenie (118). In meerdere meta-analyses en gerandomiseerde studies werd een matig tot sterk positief effect aangetoond op de ernst van de positieve (119-125) en de negatieve symptomen (125,126), de zelfmoordgedachten (127) en het dagelijkse functioneren (120,125). Volgens de review van Tarrrier & Wykes (119) van 20 gerandomiseerde, gecontroleerde studies is de doeltreffendheid van CGT vooral bewezen bij chronische patiënten, terwijl CGT op dit ogenblik wordt toegepast bij de behandeling van een acute psychose en de preventie van herval. CGT zou de duur van het ziekenhuisverblijf verminderen en zo een positieve economische impact hebben (128).

In hun meta-analyse van 106 studies hebben Mojtabai et al. (129) de effecten onderzocht van een combinatie van psychosociale therapie en geneesmiddelen bij de behandeling van schizofrenie. Volgens die meta-analyse is een gecombineerde behandeling iets doeltreffender dan medicatie alleen (124,129).

Tabel 6: Graad van aanbeveling betreffende antipsychotica van de tweede generatie.

Antipsychotica van de tweede generatie	Graad van aanbeveling
Minstens even doeltreffend als de klassieke neuroleptica	A (1a)
Minder extrapiramidale bijwerkingen dan de klassieke neuroleptica	A (1a)
Doeltreffend op de negatieve symptomen	A (1a)
Verlagen de totale kosten van de behandeling in vergelijking met de klassieke neuroleptica	A (1a)
Versillen onderling niet qua doeltreffendheid	A (1a)
Polymedicatie is niet doeltreffend	A (1a)
Effect op de depressieve symptomen	A (1b)
Effect op de cognitieve symptomen	A (1b)
Effect op de levenskwaliteit	A (1b)

Graad A: aanbeveling met een niveau 1-bewijskracht (niveau 1a: systematische review of meta-analyse van gecontroleerde, gerandomiseerde studies; 1b: minstens een gecontroleerde studie), zonder extrapolatie

Tabel 7: Graad van aanbeveling voor CGT volgens de classificatie van het *National Institute for Clinical Excellence* (132).

Doeltreffendheid van CGT	Graad van aanbeveling
Behandeling van schizofrenie	A
Behandeling van persistente psychotische symptomen	A
Behandeling voor het ontwikkelen van ziekte-inzicht	B
Langetermijnbehandeling van depressieve symptomen	B
Behandeling wegens gebrek aan therapietrouw	C

Graad A: richtlijn gebaseerd op bewijskracht van niveau 1 (niveau 1a : systematische review of meta-analyse van gecontroleerde, gerandomiseerde studies; 1b: minstens een gecontroleerde studie), zonder extrapolatie.

Graad B: richtlijn gebaseerd op bewijskracht niveau 2 (niveau 2a : minstens een goede, niet-gerandomiseerde, gecontroleerde studie; niveau 2b: minstens een goede nagenoeg experimentele studie zoals een cohortstudie) of niveau 3 (niveau 3: beschrijvende, niet-experimentele studies van goede kwaliteit, case-control onderzoek, reeksen van gevallen) of geëxtrapoleerd van een bewijskracht niveau 1.

Graad C: richtlijn gebaseerd op bewijskracht niveau 4 (niveau 4: rapporten van comités van experts of opinies en/of klinische ervaringen van erkende experts) of geëxtrapoleerd van bewijskracht niveau 1, 2 of 3.

Tabel 8: Graad van aanbeveling voor ACT volgens de classificatie van het *National Institute for Clinical Excellence* (132).

Doeltreffendheid van ACT	Graad van aanbeveling
Behandeling van schizofrenie	B
Patiënten met schizofrenie zonder vaste verblijfplaats	B

Graad B: richtlijn gebaseerd op bewijskracht niveau 2 (niveau 2a: minstens een goede, niet-gerandomiseerde, gecontroleerde studie; niveau 2b: minstens een goede nagenoeg experimentele studie zoals een cohortstudie) of niveau 3 (niveau 3: beschrijvende, niet-experimentele studies van goede kwaliteit, case-control onderzoek, reeksen van gevallen) of geëxtrapoleerd van een bewijskracht niveau 1.

Tabel 9: Graad van aanbeveling voor gezinsinterventies volgens de classificatie van het *National Institute for Clinical Excellence* (132).

Doeltreffendheid van gezinsinterventies	Graad van aanbeveling
Behandeling om herval te voorkomen	A
Behandeling van persistente symptomen	A
Duur van de behandeling > 6 maanden en > 10 behandelingsessies omvatten	B

Graad A: richtlijn gebaseerd op bewijskracht van niveau 1 (niveau 1a: systematische review of meta-analyse van gecontroleerde, gerandomiseerde studies; 1b: minstens een gecontroleerde studie), zonder extrapolatie.

Graad B: richtlijn gebaseerd op bewijskracht niveau 2 (niveau 2a: minstens een goede, niet-gerandomiseerde, gecontroleerde studie; niveau 2b: minstens een goede nagenoeg experimentele studie zoals een cohortstudie) of niveau 3 (niveau 3: beschrijvende, niet-experimentele studies van goede kwaliteit, case-control onderzoek, reeksen van gevallen) of geëxtrapoleerd van een bewijskracht niveau 1.

7.2.2.4. APA

De APA (130) raadt CGT aan tijdens de stabiele fase met een matig niveau van klinisch vertrouwen.

7.2.2.5. Graad van aanbeveling (A,B,C)

In het boek "Les thérapies comportementales et cognitives" van Cottraux (131) krijgt CGT voor de behandeling van schizofrenie in de acute fase graad B. **Tabel 7** toont de graad van aanbeveling voor CGT volgens de classificatie van het *National Institute for Clinical Excellence* (NICE).

7.2.3. Assertive Community Treatment (ACT)

ACT is een dienstenmodel dat in de jaren zeventig werd ontwikkeld door Stein, Test en hun collegae (133). De volgende elementen zijn essentieel (134,135): multidisciplinair team, beperkt aantal cliënten per stafid (*low client/staff caseloads*), geïndividualiseerde diensten, contacten in de gemeenschap, snelle toegang tot de diensten (diensten dag en nacht beschikbaar), beheer van de geneesmiddelen (evaluatie, keuze en geschikte dosering), bijzondere aandacht voor

de activiteiten van het dagelijkse leven, integratie van de diensten (behandeling, readaptatie en ondersteuning), teamwerk, onbeperkte duur van de diensten, professionele bijstand en psycho-educatie/ondersteuning van de families. De diensten zijn bestemd voor patiënten met een ernstige geestesstoornis. Meestal betreft het patiënten bij wie een diagnose werd gesteld van schizofrenie, schizoaffectieve stoornis of bipolaire stoornis (134). Dankzij ACT zouden de beschikbare middelen op flexibele wijze kunnen worden besteed waardoor men onder meer een daling van het aantal ziekenhuisdagen krijgt (136).

7.2.3.1. Cochrane

De *Cochrane Collaboration* (137) heeft een systematische review uitgevoerd van de gerandomiseerde, gecontroleerde, studies waarin een behandeling in een nabijgelegen zorgstructuur werd vergeleken met een gewone ambulante follow-up, reïnsertie uitgevoerd door het ziekenhuis of coördinatie van geïndividualiseerde zorg. Bij patiënten die vaak in het ziekenhuis worden opgenomen, zou die aanpak het aantal en de duur van de ziekenhuisverblijven verlagen en de subjectieve tevredenheid verhogen. In vergelijking met gewone diensten verlaagt ACT de ziekenhuiskosten, maar niet de totale kosten van de verzorging en de diensten.

7.2.3.2. Meta-analyses in de literatuur

Van alle modellen van follow-up in de gemeenschap (*case management*) is ACT het model dat het best werd onderzocht. Volgens diverse studies en meta-analyses vermindert ACT de frequentie en de duur van psychiatrische ziekenhuisopnamen en verhoogt ze de residentiële stabiliteit. Een dergelijke behandeling zou ook een matig gunstige invloed hebben op de symptomen en de subjectieve levenskwaliteit (135,137-141). De resultaten van de meta-analyse van Coldwell & Bender (135) op een totaal van 5.775 patiënten, gepubliceerd in de *American Journal of Psychiatry*, tonen aan dat een dergelijke interventie de waarschijnlijkheid om geen vaste verblijfplaats te hebben (**homelessness**) verlaagt, alsook de ernst van de symptomen van de patiënt met een psychische aandoening vermindert.

7.2.3.3. APA

De APA (130) raadt ACT aan met een substantiële graad van vertrouwen.

7.2.3.4. Graad van aanbeveling (A,B,C)

Tabel 8 toont de graad van aanbeveling voor ACT volgens de classificatie van het *National Institute for Clinical Excellence* (NICE).

7.2.4. Expressed Emotion (EE) en gezins-therapie

Het concept van Expressed Emotion (EE) van Leff verwijst naar een emotie die gekenmerkt wordt door overinvestering (zowel overmatige betrokkenheid als overmatige interventie), vijandigheid,

en overmatige negatieve kritiek of denigrerende commentaren van de gezinsleden ten aanzien van de patiënt (142-145). Volgens verschillende studies zal ongeveer 50% van de patiënten die terugkeren in een gezin met een hoog niveau van EE, de volgende negen maanden hervallen, tegenover 21% van de patiënten die worden gereïntegreerd in een omgeving met een laag niveau van EE (146-148). Deze vaststelling kan worden besproken in gesprekken met de familie waarvoor er ook programma's werden uitgewerkt. In sommige families wordt uiteindelijk geopteerd voor verdere cohabitatie, in andere kan een proces van geassisteerde scheiding worden aangeraden (149). Doelstellingen van psychosociale interventies in de familie zijn:

- een alliantie aangaan met de gezinsleden die de patiënt ondersteunen;
- de vijandige sfeer verminderen (door de stress en de belasting voor de naaste familieleden te verminderen) om zo het emotionele klimaat te verbeteren;
- de naaste familieleden helpen om problemen te anticiperen en op te lossen;
- uitingen van woede en schuldgevoelens verminderen;
- redelijke verwachtingen nastreven wat het prestatievermogen van de patiënt betreft;
- de naaste familieleden aanraden om geschikte limieten te respecteren door in de mate van het mogelijke een zekere graad van scheiding te ontwikkelen;

- een wenselijke verandering van de gedragingen en de overtuigingen van de naaste familieleden (142).

7.2.4.1. Cochrane

De *Cochrane Collaboration* (142) heeft een systematische review uitgevoerd van 43 gerandomiseerde studies. Volgens die review zou gezinstherapie het hervalpercentage (RR 0,71; BI 0,6 – 0,8) en de incidentie van nieuwe ziekenhuisopname (RR 0,78; BI 0,6 – 1) kunnen verlagen, alsook de therapietrouw ten aanzien van de medicatie kunnen verbeteren (RR 0,74; BI 0,6 – 0,9) bij het gezinslid met schizofrenie. Een dergelijke gezinsinterventie voorkomt de tendens van patiënten en families om de behandeling te onderbreken niet (142).

7.2.4.2. Meta-analyses in de literatuur

Er werden meerdere meta-analyses uitgevoerd van gezinstherapie bij schizofrenie. De resultaten werden beoordeeld naar het aantal en

Bij het opstellen van richtlijnen moeten strenge wetenschappelijke regels worden gevolgd. Dergelijke richtlijnen dragen bij tot een evidence-based medicine.

de frequentie van nieuwe ziekenhuisopnames, symptomatische recidieven en soms het sociale gedrag en de sociale vaardigheden. In die meta-analyses (124,150-152) die werden uitgevoerd bij patiënten met schizofrenie, werd aangetoond dat het percentage recidief en nieuwe ziekenhuisopname zeer duidelijk lager was bij de patiënten die een gezinstherapie kregen dan bij de patiënten die alleen medicatie kregen. In de meta-analyse van Pitschel-Walz et al. (151) van 25 interventiestudies werd een daling van het hervalpercentage met 20% waargenomen. Als de gezinsinterventies langer duren dan 3 maanden, is het effect bijzonder uitgesproken. Verschillende soorten gezinsinterventies gaven soortgelijke uitkomsten. De meta-analyse van Mari & Streiner (152) toonde aan dat het recidiefpercentage met-tertijd wel stijgt, maar dat dit duidelijk hoger is in de controlegroepen. Na 9 maanden was het recidiefpercentage 6 tot 41% met gezinstherapie en 29 tot 65% in de controlegroepen; na 2 jaar was het recidiefpercentage respectievelijk 14-33% en 59-83%. De therapietrouw ten aanzien van de medicatie verbeterde ook duidelijk bij gezinsinterventies (142,150). De wetenschappelijke literatuur laat evenwel niet toe te bevestigen of deze interventie ook doeltreffend is bij patiënten met een eerste episode; de evidentie daarvoor is beperkt en tegenstrijdig (153).

7.2.4.3. Graad van aanbeveling (A,B,C)

Volgens het *National Institute for Clinical Excel-*

Tabel 10: Kwaliteit van een selectie van klinische richtlijnen voor de behandeling van schizofrenie, geëvalueerd aan de hand van het AGREE-schema (68).

GCP	AGREE domein (percentage van de hoogst mogelijke score)						Totale AGREE-score
	onderwerp en doel(en)	betrokkenheid van belanghebbenden	methodologie	helderheid en presentatie	toepasbaarheid	redactionele onafhankelijkheid	
NICE versie 2003	100	75	100	75	89	100	90
APA versie 2004	100	42	86	92	33	83	71
RANZCP versie 2003	89	58	57	67	44	67	62
SIGN versie 1998	33	25	81	67	33	100	58
PORT versie 1998	78	42	62	58	44	50	55
ANAES versie 1994	33	17	19	33	11	67	26
PATN versie 1998	33	17	14	25	0	17	17

GCP = richtlijnen voor een goede klinische praktijk; NICE = *National Institute for Clinical Excellence*; APA = *American Psychiatric Association*; RANZCP = *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*; SIGN = *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; PORT = *Schizophrenia Patient Outcomes Research Team*; ANAES = *Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé*; PATN = *Psychiatric Association of The Netherlands*.

Tabel 11: Vergelijking van de wetenschappelijke precisie van de "Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia" van de APA en de richtlijnen van het PORT, de Expert Consensus Guideline series "Treatment of schizophrenia" en het Texas Medication Algorithm Project (154).

Wetenschappelijke precisie	APA, versie 1997	PORT, versie 1997	Expert Consensus Guideline series «Treatment of schizophrenia»	Texas Medication Algorithm Project
Overzicht van de gestructureerde literatuur met specifieke inclusie- en exclusie-criteria	Ja	Ja	Neen	Neen
Specificatie van de criteria om de kwaliteit van de studies te beoordelen	Neen	Ja	Neen	Neen
Specificatie van de wijze waarop de bewijzen werden samengevat	Ja (opinie van experts)	Neen	Ja (gebruik van een kwantitatieve methode om de opinie van de experts samen te vatten)	Neen
Aanduiding van het niveau van bewijskracht van de aanbevelingen	Ja	Ja	Neen	Neen

Tabel 12: Naleving van de richtlijnen van het PORT voor het gebruik van comedatie bij schizofrenie (157).

Comedatie	Naleving van de richtlijnen van het PORT (%)
Anticholinergica	65,4
Antidepressiva	55,9
Anxiolytica	49,0
Stemmingsstabilisatoren	51,9

lence (NICE) zijn gezinsinterventies bij patiënten met schizofrenie geïndiceerd om de symptomen te verminderen, recidieven te voorkomen, alsook het ziekte-inzicht en de therapietrouw aan de medicatie te verbeteren (132) (zie ook **Tabel 9**).

7.3. Evaluatie van op EBM gebaseerde richtlijnen

Er zijn verschillende richtlijnen opgesteld om de kwaliteit van de behandeling van schizofrenie te verbeteren, waaronder de richtlijnen van de APA (*American Psychiatric Association*), het PORT (*Schizophrenia Patient Outcomes Research Team*) en het NICE (*National Institute for Clinical Excellence*).

Hierbij moet worden nagegaan of er een correcte methode werd gevolgd bij het opstellen van die richtlijnen. Aanbevelingen voor een goede praktijk moeten gebaseerd zijn op een precieze analyse van de hele literatuur, moeten de kwaliteit vermelden van de studies waarop ze gebaseerd zijn, en moeten vermelden hoe de studies werden samengevat. De richtlijnen dienen bovendien vlot toegankelijk te zijn voor de lezers. Tot slot moet duidelijk worden aangeduid wat hun niveau van wetenschappelijke bewijskracht is (154).

Gaebel et al. (68) hebben de richtlijnen voor de behandeling van schizofrenie in 24 landen geëvalueerd met het AGREE-systeem (**Tabel 10**).

Volgens de criteria van het AGREE-schema was de methodologische kwaliteit van de meeste richtlijnen matig. De methodologische kwaliteit

was het hoogst voor de richtlijnen van het NICE, gevolgd door die van de APA en het RANZCP. De richtlijnen van het NICE worden specifiek gekenmerkt door een hoge methodologische kwaliteit en een brede toepasbaarheid. Deze richtlijnen zijn *evidence-based*: er is een duidelijke beschrijving van de wijze waarop de bewijzen werden samengevat, en het verband tussen de richtlijnen en de wetenschappelijke bewijzen waarop ze stoelen, wordt duidelijk vermeld (algemeen bekeken vermelden slechts 9 richtlijnen voor de behandeling van schizofrenie een expliciet verband tussen de verschillende aanbevelingen en de wetenschappelijke bewijzen waarop ze stoelen!). De richtlijnen van het NICE zijn evenwel minder helder dan die van de APA. Milner & Valenstein (154) hebben de wetenschappelijke precisie, de bevattelijkheid en de toepasbaarheid vergeleken van de richtlijnen van de APA (versie 1997), het PORT (versie 1997), de *Expert Consensus Guideline* en het TMAP (*Texas Medication Algorithm Project*) (**Tabel 11**). De tabel toont alleen het element "wetenschappelijke precisie".

7.4. Naleving van de klinische richtlijnen bij schizofrenie

7.4.1. Frequentie van naleving van de klinische richtlijnen

In meerdere studies (155-158) werd getracht na te gaan hoe de richtlijnen voor de behandeling

van schizofrenie worden toegepast. Volgens de studie van Leslie & Rosenheck (158) bijvoorbeeld worden de richtlijnen van het PORT (aangepaste versie van die van 1998, maar voor publicatie van de versie 2003) voor een adequate dosering niet goed nageleefd: slechts 62,1% van de patiënten krijgt de aanbevolen dosering. Dat cijfer verschilt niet significant met dat van de studies van Lehman et al. (155) (62%) en Rosenheck et al. (156) (74%). Peuskens et al. (159) hebben in een grote (13 psychiatrische ziekenhuizen), prospectieve, naturalistische observatiestudie van psychotische stoornissen in België regelmatig alle psychotische patiënten (N = 1.075) die in het ziekenhuis werden opgenomen geëvalueerd met de PECC-schaal (d). Uit die studie (159) blijkt dat de doseringen die door de Belgische psychiaters worden voorgeschreven aan patiënten met een eerste episode, iets hoger zijn dan de doseringen die worden aanbevolen in de internationale consensusrichtlijnen (aanbevolen doseringen: 2-4mg RIS-equivalenten voor antipsychotica van de 2e generatie en 3-5mg HAL-equivalenten voor de klassieke neuroleptica). Ongeveer 40% van de patiënten krijgt bij een eerste episode hogere doseringen (> 4mg RIS-equivalenten voor antipsychotica van de 2e generatie en > 5mg HAL-equivalenten voor de klassieke neuroleptica). De doseringen die worden toegediend aan chronische en therapieresistente patiënten, liggen binnen of nog net binnen het aanbevolen doseringsinterval (4-6mg RIS-equivalenten voor antipsychotica van de 2e generatie en 5-10mg HAL-equivalenten voor de klassieke neuroleptica). Ongeveer 40% van de refractaire patiënten en een kwart van de chronische patiënten krijgen hogere doseringen toegediend. Volgens dezelfde gegevensbank van het PECC-project wordt tijdens een ziekenhuisopname nog vaak comedatie gegeven. Patiënten met een eerste episode krijgen gemiddeld 3,1 verschillende geneesmiddelen, chronische en refractaire patiënten krijgen er gemiddeld 3,8. Hoewel de gemiddelde dosering niet hoger is dan de aanbevolen limieten, krijgt bijna 40% van de patiënten hogere doseringen. Polymedicatie is ook frequent bij chronische (26,8%) en refractaire patiënten (29,2%), maar is minder frequent bij patiënten met een eerste episode (20,2%). Er wordt dus nog steeds vaak een combinatie van klassieke neuroleptica met antipsychotica van de 2e generatie voorgeschreven, hoewel dat niet wordt aanbevolen. De huidige richtlijnen stellen zeer voorzichtig te zijn bij gebruik van een dergelijke combinatie, zelfs bij vroegere mislukkingen (3). Bij gebruik van anticholinergica naargelang van de antipsychotische behandeling blijkt dat het risico op EPS stijgt bij combinatie van nieuwe antipsychotica met klassieke neuroleptica, ook als die laatste alleen worden gebruikt om een sedatief effect te verkrijgen.

Er wordt zeer vaak comedatie voorgeschreven bij patiënten met psychotische stoornissen, hoewel de doeltreffendheid ervan niet voldoende wetenschappelijk is bewezen (4,157,160).

Buchanan et al. (157) hebben een studie uitgevoerd (N = 344) om na te gaan in hoeverre de richtlijnen van het PORT voor het gebruik van comedicaatie werden nageleefd. **Tabel 12** toont het percentage naleving van de richtlijnen van het PORT betreffende het gebruik van comedicaatie bij schizofrenie. Naargelang van de gebruikte comedicaatie worden de richtlijnen nageleefd in 49% tot 65% van de gevallen.

7.4.2. Correlatie met de kenmerken van psychiaters en patiënten

In enkele studies werd onderzocht waarom artsen de richtlijnen zo slecht naleven. Young et al. (161) hebben de kenmerken van psychiaters onderzocht die bepalend zijn wat de naleving van richtlijnen voor de behandeling van schizofrenie betreft. De auteurs hebben daarvoor een enquête uitgevoerd bij de psychiaters die zijn aangesloten bij de VHA (Veterans Health Administration). 696 artsen hebben de vragenlijst ingevuld. Met die vragenlijst werd het voorschrijfgedrag qua antipsychotica onderzocht en vooral betreffende twee richtlijnen die worden aanbevolen door groepen zoals de APA (*American Psychiatric Association*) en het PORT (*Schizophrenia Patient Outcomes Research Team*, versie 2004):

- antipsychotica van de tweede generatie zouden als eerstelijns therapie moeten worden gebruikt bij patiënten met een eerste episode van schizofrenie;
- antipsychotica zouden in een gestandaardiseerde dosering moeten worden voorgeschreven.

Zij hebben vastgesteld dat het voorschrijfprofiel kon verschillen naargelang van de leeftijd (de richtlijnen worden beter nageleefd door psychiaters die halverwege hun carrière zijn, dan door beginnende psychiaters of psychiaters die op het einde van hun carrière zijn), het geslacht (vrouwelijke artsen leven de richtlijnen minder goed na), het percentage patiënten met schizofrenie in de klinische praktijk (psychiaters die meer dan 50 patiënten met schizofrenie behandelen, leven de richtlijnen beter na), de toegankelijkheid van op bewijskracht gestoelde informatie en de mate van specialisatie. Leslie & Rosenheck (158) hebben het effect van de kenmerken van patiënten op de wijze van behandeling onderzocht. Ze hebben vastgesteld dat bepaalde patiëntgebonden factoren (leeftijd, geslacht en comorbiditeit) invloed hebben op de naleving van de richtlijnen van het PORT voor wat de dosering betreft. De trouw van psychiaters was zwakker bij oudere patiënten, vrouwelijke patiënten, patiënten met een comorbiditeit en patiënten die een behandeling met conventionele neuroleptica kregen.

Buchanan et al. (157) hebben onderzocht welke invloed demografische variabelen (leeftijd, geslacht, ras), klinische gegevens (diagnose, duur van de ziekte, middelenmisbruik), symptomen (positieve, depressieve) en parameters voor de mate van sociaal en professioneel functioneren hebben op de naleving van de richtlijnen voor

het gebruik van comedicaatie bij de behandeling van schizofrenie. De auteurs hebben kunnen vaststellen dat het ras en de diagnose de enige demografische en klinische variabelen waren die gepaard gingen met een significant betere naleving van de richtlijnen voor het gebruik van comedicaatie. Stemningsstabilisatoren worden vaker correct voorgeschreven bij blanke dan bij niet-blanke patiënten. Het voorschrijfgedrag was ook beter bij patiënten met minder persisterende positieve en depressieve symptomen.

8. Conclusie

EBM heeft de verdienste dat ze ons ertoe dwingt na te denken over de geneeskunde die we aanleren en uitoefenen. Ze reikt de artsen een geactualiseerde medische kennis aan, en vormt dan ook een van de elementen van het arsenaal van de arts (162).

De vereisten van EBM doen echter niets af aan het belang van de ervaring van de arts: hij blijft immers meester over alle beslissingen betreffende zijn patiënt (9). Het zoeken naar een doeltreffende behandeling begint steeds met een individuele observatie door de arts. Het is de arts die, dankzij zijn klinische blik, uit de anamnese, de klinische toestand en aanvullende onderzoeken de elementen gaat halen op grond waarvan hij een diagnose kan stellen. De behandeling zal ook afhangen van zijn eigen ervaring en die van zijn collegae, uitgedrukt in de vorm van richtlijnen die uit de officiële literatuur worden gededuceerd. Wat schizofrenie betreft, zijn er nieuwe studies vereist om de zekerheid te preciseren van de technieken die in de verschillende toepassingsdomeinen worden aangewend en om beter adequate richtlijnen te kunnen opstellen.

Nota's

- a. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268(17):2420-2425.
- b. De inwoners van de landen van de Europese Unie zijn niet allen gelijk wat gratis toegang tot de Cochrane Library betreft. Sommige landen en regio's hebben de kosten voor toegang tot de Cochrane Library al op zich genomen zodat hun inwoners niet meer hoeven te betalen om toegang te krijgen tot de integrale Cochrane reviews, maar andere landen hebben die stap nog niet gezet. In België is de toegang beperkt tot bepaalde universitaire instellingen.
- c. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Frankrijk).
- d. PECC (Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers) is een instrument dat recentelijk werd ontwikkeld om psychotische patiënten (zowel ambulante als opgenomen patiënten) te evalueren en te volgen. Met de PECC-schaal kunnen verschillende domeinen die relevant zijn voor de patiënt en voor de planning en de evaluatie van interventies, preciezer en longitudinaal worden geëvalueerd.

Referenties

1. Schuster MA, McGlynn EA, Brook RH. How good is the quality of health care in the United States? *Milbank Q* 1998;76(4):517-63.
2. Hirsch SR, Barnes TR. Clinical use of high-dose neuroleptics. *Br J Psychiatry* 1994;164(1):94-6.
3. Floris M, Masson AM, De Nayer A, Domken AM, Dubois V, Gillain B, Mallet L, Delatte B, Pirson O, Stillemans E, Detraux J. Antipsychotische polyfarmacie bij schizofrenie. *Neuron* 2008;13(4) (Suppl.).
4. De Nayer A, Masson AM, Domken AM, Dubois V, Gillain B, Delatte B, Floris M, Mallet L, Stillemans E, Pirson O, Detraux J. La comédication dans la schizophrénie. *Neurone* 2008;13(7) (Suppl.).
5. Jobin G. La médecine basée sur les données probantes. Quelle place pour l'éthique? [http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf/397fe8563d75f39bc12563f60028ec43/eb5eb998e77e43e3c1256f9b0067beac/\\$FILE/15.pdf](http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf/397fe8563d75f39bc12563f60028ec43/eb5eb998e77e43e3c1256f9b0067beac/$FILE/15.pdf).
6. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268(17):2420-5.
7. Pestiaux D. Le médecine basée sur les évidences. *Louvain Med* 1998;117:S283-8.
8. Norcross JC, Beutler LE, Levant RF (Eds) (2006). Evidence-based practices in mental health. Debate and dialogue on the fundamental questions. American Psychological Association, Washington DC.
9. Duc G. Les méfiances du clinicien à l'égard de l'«evidence-based medicine». *Forum Med Suisse* 2001;26:692-3.
10. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ* 1995;310(6987):1122-6.
11. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB (2000). Evidence based medicine: how to practice and teach EBM (2nd Ed.). London: Churchill Livingstone.
12. Glasziou P, Del Mar C, Salisbury J (2007). Evidence-based practice workbook. Bridging the gap between health care research and practice (2nd Ed.). Blackwell Publishing.
13. Perrier A, Similowski T. Une série sur la médecine factuelle («evidence-based medicine»): mais pour quoi faire? A series on evidence-based medicine: objectives. *Rev Mal Respir* 2002;19:395-8.
14. Jauzein F (2005). Evidence based medicine: la médecine basée sur des faits prouvés. <http://www.ebm-journal.presse.fr>.
15. Dufour J-C. De la recherche clinique à l'evidence-based medicine: les guides de bonne pratique clinique. Séminaire méthodologique «dossier médical et recherche clinique» ORAN 2006.
16. Colin R. Médecine basée sur les preuves et éducation médicale. *Pédagogie Médicale* 2001;2(2):69-70.
17. Vitenberg J (2007). Epistémologie médicale de la médecine expérimentale à l'evidence-based medicine. Une révolution d'opérette. http://www.opimed.org/article.php?id_article = 96.
18. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312(7023):71-2.

19. Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence based medicine. *BMJ* 1995;310(6987):1085-6.
20. Berner ES, Webster GD, Shugerman AA, Jackson JR, Algina J, Baker AL, Ball EV, Cobbs CG, Dennis VW, Frenkel EP, et al. Performance of four computer-based diagnostic systems. *N Engl J Med* 1994;330(25):1792-6.
21. Gay B, Beaulieu M-D. La médecine basée sur les données probantes ou médecine fondée sur des niveaux de preuve: de la pratique à l'enseignement. *Pédagogie Médicale* 2004;5:171-83.
22. Boland B. Comment examiner un article de recherche thérapeutique? *Louvain Médical* 2001;120:S37-41.
23. Vergnenegre A, Preux PM (2002). La littérature scientifique: la recherche bibliographique, la lecture critique, la rédaction d'un résumé d'articles scientifiques, les statistiques dans la littérature scientifique. *Faculté de médecine de Limoges*.
24. Cheng DCH, Choi PT. Evidence-based decision making: current challenges and a new feature in the Canadian Journal of Anesthesia. *Can J Anesth* 2006;53(1):6-10.
25. Blair L. Short on evidence. Evidence-based medicine in the witness box. *Can Fam Physician* 1997;43:427-9.
26. Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317(7167):1181-4.
27. Bizouarn P. Evidence-based medicine: méthodes et critiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26(4):334-43.
28. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324(12):781-8.
29. Ayd FJ Jr. Haloperidol: fifteen years of clinical experience. *Dis Nerv Syst* 1972;33(7):459-69.
30. Ayd FJ Jr. Haloperidol update: 1975. *Proc R Soc Med* 1976;69 suppl 1:14-22.
31. Centre Belge d'Evidence-Based Medicine. Evidence-based medicine. Introduction. Présentation de 03.2006.
32. Welsh HG, Lurie JD. Teaching evidence-based medicine: caveats and challenges. *Academic Medicine* 2000;75:235-40.
33. Isaacs D, Fitzgerald D. Seven alternatives to evidence based medicine. *BMJ* 1999;319(7225):1618.
34. Isaacs D, Fitzgerald D. Seven alternatives to evidence-based medicine. *Oncologist* 2001;6(4):390-1.
35. Van Driel ML (2007). The implementation of evidence in clinical care. Exploring the gap between knowledge and practice. Thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of Doctor in Medical Sciences.
36. Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L, Naylor CD, Wilson MC, Richardson WS. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284 (10):1290-6.
37. Delvenne C, Pasleau F. Comment résoudre en pratique un problème diagnostique ou thérapeutique en suivant une démarche EBM? *Rev Med Liège* 2000;55(4):226-32.
38. Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc* 2006;359-63.
39. Tharyan P. The Cochrane Schizophrenia Group: preparing, maintaining and disseminating the evidence for interventions used for people with schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2005;17(2):115-21.
40. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358(3):252-60.
41. Van Driel ML, De Sutter A, De Maeseneer J, Christiaens T (2007). Searching for unpublished trials in Cochrane reviews: is it worth the effort? A retrospective analysis. In: Van Driel ML. The implementation of evidence in clinical care. Exploring the gap between knowledge and practice. Thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of Doctor in Medical Sciences.
42. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):185-94.
43. Davis JM, Chen N, Glick ID. Issues that May Determine the Outcome of Antipsychotic Trials: Industry Sponsorship and Extrapyramidal Side Effect. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(5):971-5.
44. Van Driel M (2004). Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. MINERVA.
45. Dubois V, Masson A, Gillain B, Stillemaes E, Delatte B, Domken MA, Gallemaers S, Meire I. Extrapolatie van de resultaten van klinische studies naar de klinische praktijk. *Neuron* 2003;8(9) Suppl.
46. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209-23.
47. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, Rosenheck RA, Keefe RS, Miller AL, Belz I, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007;164(3):415-27.
48. Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the "evidence" of "evidence-based medicine". *Am J Med* 1997;103(6):529-35.
49. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342(25):1878-86.
50. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342(25):1887-92.
51. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Summing up evidence: one answer is not always enough. *Lancet* 1998;351(9096):123-7.
52. Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *Lancet* 1995;345(8953):840-2.
53. Rada J, Ratima M, Howden-chapman P. Evidence-based purchasing of health promotion: methodology for reviewing evidence. *Health Promotion International* 1999;14(2):177-87.
54. Nathan T, Stengers I, Andréa P. Une ethnopsychiatrie de la schizophrénie? *Ethnopsy* 2000;1:9-43.
55. Suwanlert S. Neurotic and psychotic states attributed to Thai "Phii Pob" spirit possession. *Aust N Z J Psychiatry* 1976;10(1A):119-23.
56. Westermeyer J. Folk concepts of mental disorder among the Lao: continuities with similar concepts in other cultures and in psychiatry. *Cult Med Psychiatry* 1979;3(3):301-17.
57. Arieli A, Aychen S. Mental disease related to belief in being possessed by the "Zar" spirit. *Harefuah* 1994;126(11):636-42.
58. Carod FJ, Vázquez-Cabrera C. A transcultural view of neurological and mental pathology in a Tzeltal Maya community of the Altos Chiapas. *Rev Neurol* 1996;24(131):848-54.
59. Carod-Artal FJ, Vázquez-Cabrera CB. Ethnographic study of neurological and mental diseases among the Uru-Chipaya peoples of the Andean Altiplano. *Rev Neurol* 2005;41(2):115-25.
60. Hoffer CBM. 'Psychose' of 'djinn': verklaringmodel en interculturele communicatie in de GGZ. *Patient Care, Neuropsychiatrie & Gedragsneurologie* 2005;141-6.
61. Ralet O. Cultures populaires de guérison dans le Maghreb et l'immigration maghrébine. *Antipodes* 2006;173:1-5.
62. Mead P. Clinical guidelines: promoting clinical effectiveness or a professional minefield? *J Adv Nurs* 2000;31(1):110-6.
63. Briffault X. Un mémoire de DEA sur la question éthique. Pour la recherche. *Bulletin de la fédération française de psychiatrie*. Juin 2004 n°41.
64. Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999;281(20):1900-5.
65. Berg AO, Atkins D, Tierney W. Clinical practice guidelines in practice and education. *J Gen Intern Med* 1997;12 Suppl 2:S25-33.
66. Haute Autorité de Santé (2007). Guide méthodologique. Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique existantes. Haute Autorité de Santé.
67. AGREE collaboration (2001). Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation. AGREE collaboration.
68. Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N, Rutz W, McIntyre JS. Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison. *Br J Psychiatry* 2005;187:248-55.
69. AGREE collaboration (2002). Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique. AGREE collaboration.
70. Bagnall A, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001945.

71. Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000059.
72. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(6):553-64.
73. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9369):1581-9.
74. Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004410
75. Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD000440.
76. Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD000967.
77. National Collaborating Centre for Mental Health (2006). Full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care. The Royal College of Psychiatrists & The British Psychological Society, 2003.
78. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004578.
79. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004578.
80. El-Sayeh HG, Morganti C, Adams CE. Aripiprazole for schizophrenia. Systematic review. *Br J Psychiatry* 2006;189:102-8.
81. Stein D, Lerer B, Stahl S (2005). Evidence-based psychopharmacology. Cambridge University Press.
82. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001359.
83. Bhattacharjee J, El-Sayeh HGG. Aripiprazole versus typicals for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD006617.
84. Hoge SK, Appelbaum PS, Lawlor T, Beck JC, Litman R, Greer A, Gutheil TG, Kaplan E. A prospective, multicenter study of patients' refusal of antipsychotic medication. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(10):949-56.
85. Carman J, Peuskens J, Vangeneugden A. Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10(4):207-13.
86. Möller HJ, Boyer P, Fleurot O, Rein W. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. *PRO-ASLP Study Group. Psychopharmacology (Berl)* 1997;132(4):396-401.
87. Möller HJ. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options. *CNS Drugs* 2003;17(11):793-823.
88. Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(3):250-8.
89. Tollefson GD, Andersen SW, Tran PV. The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double-blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. *Biol Psychiatry* 1999;46(3):365-73.
90. Peuskens J, Van Baelen B, De Smedt C, Lemmens P. Effects of risperidone on affective symptoms in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(6):343-9.
91. Emsley RA, Buckley P, Jones AM, Greenwood MR. Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2003;17(2):210-5.
92. Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, Kern RS, Mintz J. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997;154(6):799-804.
93. Kern RS, Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Wirshing D, McGurk S, Marder SR, Mintz J. Risperidone vs. haloperidol on reaction time, manual dexterity, and motor learning in treatment-resistant schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 1998;44(8):726-32.
94. Kern RS, Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Wirshing D, McGurk SR, Marder SR, Mintz J. Risperidone versus haloperidol on secondary memory: can newer medications aid learning? *Schizophr Bull* 1999;25(2):223-32.
95. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, Breier A, Tollefson GD. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(3):249-58.
96. Purdon SE, Malla A, Labelle A, Lit W. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26(2):137-49.
97. Bender S, Dittmann-Balcar A, Schall U, Wolstein J, Klimke A, Riedel M, Vorbach EU, Kühn KU, Lambert M, Dittmann RW, Naber D. Influence of atypical neuroleptics on executive functioning in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind comparison of olanzapine vs. clozapine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(2):135-45.
98. Mota NE, Lima MS, Soares BG. Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001357.
99. Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA, Beasley CM Jr. Olanzapine versus placebo and haloperidol: quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial. *Neuropsychopharmacology* 1998;18(1):41-9.
100. Revicki DA, Genduso LA, Hamilton SH, Ganoczy D, Beasley CM Jr. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Qual Life Res* 1999;8(5):417-26.
101. Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Kane JM. Remission in schizophrenia: Results from a 1-year study of long-acting risperidone injection. *Schizophr Res* 2005;77(2-3):215-27.
102. Delatte B, Masson A, Floris M, De Nayer A, Pirson O, Domken M-A, Dubois V, Gillain B, Mallet L, Detraux J. Pharmacoeconomie et antipsychotiques. *Neurone* 2007;12(1) (Suppl.).
103. Preud'homme X, Lecompte D, De Nayer A, Mallet L, Mertens C, Vanden Driessche F, Bervoets C. La prise de poids chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques classiques et nouveaux. *Neurone* 2001;6(1) (Suppl.).
104. Floris M, Lecompte D, Mertens C, Mallet L, De Nayer A, Vandendriessche F, Liessens D, Detraux J, Hamoir V. Allongement de l'intervalle QTc et antipsychotiques. *Neurone* 2003;Suppl. 8(5).
105. Floris M, Lecompte D, Mertens C, De Nayer A, Mallet L, Vandendriessche F, Detraux J. Antipsychotiques et diabète sucré de type 2. *Neurone* 2003;8(3) Suppl.
106. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD002306.
107. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000966.
108. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2002;56(1-2):1-10.
109. Jayaram MB, Hosalli P, Stroup S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005237.
110. Jayaram MB, Hosalli PM, Stroup TS. Risperidone versus olanzapine for treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007;33(6):1274-6.
111. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23(4):663-74.
112. Abdel-Baki A, Nicole L. Schizophrénie et psychothérapies cognitivo-comportementales. *Can J Psychiatry* 2001;46(6):511-21.
113. Benton MK, Schroeder HE. Social skills training with schizophrenics: a meta-analytic evaluation. *J Consult Clin Psychol* 1990;58(6):741-47.
114. Corrigan PW. Social skills training in adult psychiatric populations: a meta-analysis. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1991;22(3):203-10.
115. Wunderlich UG, Wiedermann G, Buchkremer G. Sind psychosoziale Interventionen bei schizophrenen Patienten wirksam? Eine Metaanalyse. [Are psychosocial methods of intervention effective in schizophrenic patients? A meta-analysis]. *Verhaltenstherapie* 1996;6:4-13.
116. Cormac I, Jones C, Campbell C. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD000524.
117. Jones C, Cormac I, Silveira da Mota Neto JI, Campbell C. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000524.
118. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev* 2006;26(1):17-31.
119. Tarrier N, Wykes T. Is there evidence that cognitive behaviour therapy is an effective treatment for schizo-

- phrenia? A cautious or cautionary tale? *Behav Res Ther* 2004;42(12):1377-401.
120. Gould RA, Mueser KT, Bolton E, Mays V, Goff D. Cognitive therapy for psychosis in schizophrenia: an effect size analysis. *Schizophr Res* 2001;48(2-3):335-42.
 121. Rector NA, Beck AT. Cognitive behavioral therapy for schizophrenia: an empirical review. *J Nerv Ment Dis* 2001;189(5):278-87.
 122. Tarrier N. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia -- a review of development, evidence and implementation. *Psychother Psychosom* 2005;74(3):136-44.
 123. Zimmermann G, Favrod J, Trieu VH, Pomini V. The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;77(1):1-9.
 124. Pfammatter M, Junghan UM, Brenner HD. Efficacy of psychological therapy in schizophrenia: conclusions from meta-analyses. *Schizophr Bull* 2006;32 Suppl 1:S64-80.
 125. Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull* 2008;34(3):523-37.
 126. Turkington D, Sensky T, Scott J, Barnes TR, Nur U, Siddle R, Hammond K, Samarasekera N, Kingdon D. A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy for persistent symptoms in schizophrenia: A five-year follow-up. *Schizophr Res* 2008;98(1-3):1-7.
 127. Bateman K, Hansen L, Turkington D, Kingdon D. Cognitive behavioral therapy reduces suicidal ideation in schizophrenia: results from a randomized controlled trial. *Suicide Life Threat Behav* 2007;37(3):284-90.
 128. Turkington D, Kingdon D. Cognitive-behavioural techniques for general psychiatrists in the management of patients with psychoses. *Br J Psychiatry* 2000;177:101-6.
 129. Mojtabai R, Nicholson RA, Carpenter BN. Role of psychosocial treatments in management of schizophrenia: a meta-analytic review of controlled outcome studies. *Schizophr Bull* 1998;24(4):569-87.
 130. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (2nd Ed). American Psychiatric Association.
 131. Cottraux J (2004). *Les thérapies comportementales et cognitives*. Masson.
 132. National Institute for Clinical Excellence (NICE) (2002). Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. Developed by the National Collaborating Centre for Mental Health.
 133. Stein LI, Test MA. Alternative to mental hospital treatment. I. Conceptual model, treatment program, and clinical evaluation. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(4):392-7.
 134. McGrew JH, Bond GR. Critical ingredients of assertive community treatment: judgments of the experts. *J Ment Health Adm* 1995;22(2):113-25.
 135. Coldwell CM, Bender WS. The effectiveness of assertive community treatment for homeless populations with severe mental illness: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164(3):393-9.
 136. Latimer E. Economic considerations associated with assertive community treatment and supported employment for people with severe mental illness. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30(5):355-59.
 137. Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001089.
 138. Bond GR, McGrew JH, Fekete DM. Assertive outreach for frequent users of psychiatric hospitals: a meta-analysis. *J Ment Health Adm* 1995;22(1):4-16.
 139. Gorey KM, Leslie DR, Morris T, Carruthers WV, John L, Chacko J. Effectiveness of case management with severely and persistently mentally ill people. *Community Ment Health J* 1998;34(3):241-50.
 140. Mueser KT, Bond GR, Drake RE, Resnick SG. Models of community care for severe mental illness: a review of research on case management. *Schizophr Bull* 1998;24(1):37-74.
 141. Ziguras SJ, Stuart GW. A meta-analysis of the effectiveness of mental health case management over 20 years. *Psychiatr Serv* 2000;51(11):1410-21.
 142. Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD000088.
 143. Koneru VK, de Mamani AG. Acculturation and expressed emotion in Caucasian, Latino, and black relatives of patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2007;195(11):934-8.
 144. Breitborde NJ, López SR, Wickens TD, Jenkins JH, Karno M. Toward specifying the nature of the relationship between expressed emotion and schizophrenic relapse: the utility of curvilinear models. *Int J Methods Psychiatr Res* 2007;16(1):1-10.
 145. Kymalainen JA, Weisman de Mamani AG. Expressed emotion, communication deviance, and culture in families of patients with schizophrenia: a review of the literature. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol* 2008;14(2):85-91.
 146. Kavanagh DJ. Recent developments in Expressed Emotion and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;160:601-20.
 147. Bebbington PE, Kuipers L. The predictive utility of Expressed Emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. *Psychol Med* 1994;24:707-18.
 148. Pharaoh FM, Rathbone J, Mari JJ, Streiner D. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD000088.
 149. De Hert M, Peuskens J, Thys E, Vidon G (coordonateurs)(2000). *Raisonner la déraison. Le monde de la schizophrénie*. Editions EPO et Frison-Roche.
 150. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G, Morgan C. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med* 2002;32(5):763-82.
 151. Pitschel-Walz G, Leucht S, Bäuml J, Kissling W, Engel RR. The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizophrenia--a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2001;27(1):73-92.
 152. Mari JJ, Streiner DL. An overview of family interventions and relapse on schizophrenia: meta-analysis of research findings. *Psychol Med* 1994;24(3):565-78.
 153. Askey R, Gamble C, Gray R. Family work in first-onset psychosis: a literature review. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2007;14(4):356-65.
 154. Milner KK, Valenstein M. A comparison of guidelines for the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2002;53(7):888-90.
 155. Lehman AF, Steinwachs DM. Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull* 1998;24(1):1-10.
 156. Rosenheck RA, Desai R, Steinwachs D, Lehman A. Benchmarking treatment of schizophrenia: a comparison of service delivery by the national government and by state and local providers. *J Nerv Ment Dis* 2000;188(4):209-16.
 157. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Zito JM, Lehman A. Relationship of the use of adjunctive pharmacological agents to symptoms and level of function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159(6):1035-43.
 158. Leslie DL, Rosenheck RA. Adherence of schizophrenia pharmacotherapy to published treatment recommendations: patient, facility, and provider predictors. *Schizophr Bull* 2004;30(3):649-58.
 159. Peuskens J, Wampers M, Fernandez I, Thys E, Wyck-aert S, De Hert M. Adherence to antipsychotic dosing guidelines in the treatment of hospitalised psychotic patients in Belgium. Poster presented at the ICSR Congress, Colorado Springs, 2003.
 160. Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 2002;28(1):75-84.
 161. Young GJ, Mohr DC, Meterko M, Seibert MN, McGlynn G. Psychiatrists' self-reported adherence to evidence-based prescribing practices in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2006;57(1):130-2.
 162. Lievre A, Moutel G, Herve C. Evidence-based medicine: source normative de la relation médecin-patient et de la décision médicale? <http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf/397fe8563d75f39bc12563f60028ec43/902d161a3e00fa6d80256ae300567567?OpenDocument>

The work of the Belgian Discussion Board on Anti-Psychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag.

