

Minimale interventie door verpleegkundigen helpt ouderen met stemmingsproblemen

Femke Lamers, Karianne Jonkers

Inleiding

De zorg voor chronisch zieken ligt in Nederland grotendeels in handen van de huisartsenpraktijk, die daarbij uitgaat van de NHG-standaarden voor de verschillende chronische aandoeningen. Deze standaarden zijn voornamelijk gericht op de medische aspecten van die aandoeningen, en minder op de psychosociale en emotionele gevolgen van de chronische ziekte. Chronisch zieken lopen vaak aan tegen beperkingen in het dagelijks functioneren die hun stemming negatief beïnvloeden. Veel chronisch zieken, met name ouderen, kampen dan ook met stemmingsproblemen zoals depressie, angst en onzekerheid. Zowel lichte

Samenvatting

Lamers F, Jonkers K. Minimale interventie door verpleegkundigen helpt ouderen met stemmingsproblemen. *Huisarts Wet* 2010;53(7):358-61.

Veel chronisch zieken kampen met stemmingsproblemen, zoals depressie, die negatieve gevolgen hebben voor het beloop van hun aandoening. In de eerste lijn echter blijven stemmingsproblemen – als ze al herkend worden – vaak onbehandeld. Hier zou de inzet van een verpleegkundige vruchten kunnen afwerpen. Wij onderzochten het effect van een minimale psychologische interventie, uitgevoerd door een verpleegkundige, bij oudere patiënten met diabetes mellitus type 2 en/of COPD. De interventie bleek een positief effect te hebben op symptomen van angst en depressie, kwaliteit van leven, self-efficacy, algemeen functioneren, sociale participatie en ook het HbA1c. Verpleegkundigen bleken prima in staat dergelijke interventies uit te voeren, en de interventie was niet duurder dan de gebruikelijke zorg. Deze uitkomsten hebben ertoe geleid dat een aantal huisartsenpraktijken in Oostelijk Zuid-Limburg binnenkort een zorginnovatie zullen implementeren waarbij een praktijkondersteuner signaleert welke chronisch zieken problemen hebben met het dagelijks functioneren en hen zo nodig ondersteunt.

VUmc, afdeling Psychiatrie, A.J. Ernststraat 887, 1081 HL Amsterdam: dr.ir. F. Lamers, postdoctoraal onderzoeker. ZonMw, Den Haag: dr. C.C.M. Jonkers, programmasecretaris.

Correspondentie: f.lamers@vumc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Het DELTA-onderzoek werd gefinancierd door ZonMw (subsidienummer 945-03-047) en uitgevoerd door CAPHRI School for Public Health and Primary Care, vakgroep Sociale geneeskunde, Universiteit Maastricht.

als ernstigere vormen van depressie bij ouderen^{1,2} en chronisch zieken³ worden in de eerste lijn echter vaak niet herkend en niet behandeld. De gevolgen zijn niet onaanzienlijk: depressie leidt tot een lagere kwaliteit van leven,⁴ hogere mortaliteit,⁵ meer fysieke beperkingen,⁶ meer zorggebruik⁷ en hogere kosten.⁸ De beperkingen in fysiek functioneren als gevolg van een chronische ziekte kunnen op hun beurt weer een negatieve invloed hebben op de depressie, zodat mensen met een chronische ziekte en een comorbide depressie gemakkelijk in een neerwaartse spiraal kunnen belanden. Daarom is het belangrijk om depressies bij chronisch zieke ouderen aan te pakken.

Psychologische behandelingen, zoals cognitieve gedragstherapie (CGT), zijn effectief gebleken tegen depressies bij oudere chronisch zieken. De patiënt leert probleemoplossingsvaardigheden die van pas komen bij toekomstige veranderingen in de gezondheidstoestand, en leert daardoor ook op langere termijn beter om te gaan met beperkingen in het dagelijks functioneren en met de neerslachtige gevoelens die daardoor ontstaan. Omdat er geen hard bewijs is dat antidepressiva effectief zijn bij lichtere vormen van depressie,⁹ zijn antidepressiva in die gevallen niet de eerste keus.¹⁰ Psychologische behandelingen verdienen daarom de voorkeur bij chronisch zieke ouderen met lichtere vormen van depressie, maar het nadeel is dat zij tijd kosten, wat voor de huisarts een probleem kan zijn. Maar ook paraprofessionals, zoals verpleegkundigen, zijn prima in staat om dit soort interventies uit te voeren, zoals verschillende onderzoeken hebben laten zien.^{11,12}

Het DELTA-onderzoek

In het DELTA-onderzoek (Depression in Elderly with Long-Term Afflictions)¹³ hebben wij onderzocht of een minimale psychologische interventie, uitgevoerd door een verpleegkundige, met succes ingezet kan worden in de huisartsenpraktijk ter verbetering van depressieve symptomen en de kwaliteit van leven bij chronisch zieke ouderen met depressie. Ook de kosteneffectiviteit van de interventie zijn wij nagegaan. De interventie was gebaseerd op principes van CGT en zelfmanagement, en was erop gericht de patiënt in staat te stellen een actieve zelfmanager te worden en zelf oplossingen te vinden voor de emotionele gevolgen van de chronische ziekte. In deze beschouwing beschrijven wij de resultaten van het DELTA-onderzoek, bespreken we de implicaties van onderzoeksbevindingen voor de praktijk en geven we aanbevelingen voor vervolgonderzoek.

Opzet

In 89 Limburgse huisartsenpraktijken screenen wij alle patiën-

De kern

- ▶ Chronisch zieken kunnen veel nadelige gevolgen ondervinden van depressieve symptomen en/of emotionele problemen.
- ▶ Ons onderzoek laat zien dat ook een minimale interventie bij depressieve symptomen al vruchten afwerpt, en dat verpleegkundigen prima in staat zijn dergelijke interventies uit te voeren.
- ▶ Door een praktijkondersteuner in het kader van de reguliere zorg emotionele problemen te laten opsporen en een minimale psychologische interventie te laten uitvoeren, is fragmentatie van de zorg voor chronisch zieken te voorkomen.

ten van 60 jaar en ouder met diabetes of COPD op depressie. Patiënten met een subklinische ('minor') depressie of een milde tot matige klinische ('major') depressie kregen een uitnodiging om deel te nemen aan het onderzoek. Wij wezen de deelnemers gerandomiseerd toe aan de interventiegroep (n = 183) of de controlegroep (n = 178). De metingen (zie de *tabel*) vonden plaats vóór randomisatie, een week na afloop van de interventie en drie, zes en negen maanden na de interventie.

Interventie

Vier verpleegkundigen zonder specifieke ggz-achtergrond werden vier dagen lang getraind in de interventie. De training werd gegeven door een psychiater, een huisarts en een psycholoog. Tijdens de training leerde de verpleegkundige om een depressie te herkennen (zowel lichte als ernstigere vormen) en de patiënt te behandelen. De interventie zelf, die uit vijf stappen bestond, was gebaseerd op zelfmanagement en op elementen uit de cognitieve gedragstherapie,¹⁴ met als kernelementen reattributie van negatieve cognities (problemen aan iets anders toeschrijven dan voorheen) en 'problem solving' (probleemoplossing). In de eerste stap luisterde de verpleegkundige vooral en ging samen met de patiënt diens gevoelens, cognities en gedrag na. In stap 2 moest de patiënt gedurende een aantal dagen zijn symptomen, klachten, gedachten, gevoelens en gedrag opschrijven in een dagboekje. In stap 3 daagde de verpleegkundige de patiënt uit om zijn gevoelens te koppelen aan het vertoonde gedrag, op basis van de informatie uit het dagboekje. Zodra de patiënt beseftte dat er een relatie bestaat tussen gedachten en gedrag, introduceerde de verpleegkundige stap 4, de zelfmanagementbenadering. Hierin onderzocht de patiënt welke mogelijkheden hij had om zijn gedrag te veranderen en maakte vervolgens een actieplan. Tot slot keken verpleegkundige en patiënt in stap 5 of de patiënt de doelen uit het actieplan had behaald, welke obstakels hij tegenkwam en wat daaraan gedaan kon worden.

De verpleegkundige bezocht de patiënten thuis. De duur van de interventie was aangepast aan behoefte en voortgang van de patiënt; iedere patiënt ontving twee tot tien bezoeken in een periode van maximaal drie maanden. Gemiddeld ontving iedere deelnemer vier huisbezoeken van ongeveer een uur. Vanwege dit geringe aantal sessies – reguliere CGT omvat 10 tot 25 sessies – kan men spreken van een minimale interventie. De verpleegkundige gebruikte een checklist waarin werd bijgehouden of alle

stappen van de interventie werden doorlopen.

De deelnemers in de controlegroep ontvingen de gebruikelijke zorg van de huisarts volgens de geldende richtlijnen. Pas na afloop van het onderzoek werd de huisarts op de hoogte gesteld van de deelname van de patiënt. De deelnemers in de controlegroep kregen geen restricties opgelegd om behandeling te zoeken, ook niet voor depressieve symptomen.

Resultaten

De minimale psychologische interventie had een positief effect op depressieve symptomen (gemeten met de BDI, zie de *tabel*), waarbij het verschil tussen de interventie- en de controlegroep steeds groter werd bij de successievelijke metingen. Dit verschil was significant op zes en op negen maanden na de interventie (effect size 0,29). De kans op een substantiële vermindering (met 50% of meer) van de depressieve symptomen was in de interventiegroep na negen maanden driemaal zo groot als in de controlegroep.¹⁵ Een significant effect op de kwaliteit van leven, zoals gemeten met de SF-36, vonden wij alleen bij mensen met diabetes. De specifieke kwaliteit-van-levenvragenlijst voor COPD-patiënten (SGRO) liet echter op alle meetmomenten significante effecten zien ten gunste van de interventiegroep (effect size op negen maanden 0,65). De minimale psychologische interventie bleek ook gunstige effecten te hebben op enkele diabetespecifieke uitkomstmaten (diabetessymptomen en diabetesgerelateerde emotionele klachten), maar alleen bij bepaalde groepen patiënten: hoger opgeleiden, mannen en patiënten die korter dan zeven jaar diabetes hadden. De interventie had bij diabetespatiënten wel een gunstig effect op het HbA1c: dit vertoonde een dalende trend in de interventiegroep en een stijgende trend in de controlegroep, met een significant verschil in trend.¹⁶

Naast de effecten op depressie en kwaliteit van leven onderzochten wij ook de effecten van de interventie op self-efficacy, angst, dagelijks functioneren en sociale participatie. Een verbetering op deze factoren weerspiegelt een verbetering in de mogelijkheden om een actieve zelfmanager te worden. De resultaten laten zien dat de patiënten uit de interventiegroep op negen maanden minder angst hadden en dat hun self-efficacy, functioneren en sociale participatie beter waren dan de patiënten die de gebruikelijke zorg ontvingen.¹⁷ Het effect werd vooral bepaald doordat de interventiegroep niet verslechterde of juist verbeterde. De kosteneffectiviteitsanalyse wees uit dat de interventie niet duurder was dan de gebruikelijke zorg.¹⁸

Conclusie

De belangrijkste conclusie is dat de minimale psychologische interventie effectief is en niet duurder dan de gebruikelijke zorg bij chronisch zieke ouderen. Op praktisch alle uitkomstmaten was eenzelfde patroon te zien: de verschillen tussen interventie- en controlegroep werden na verloop van tijd steeds groter. Een mogelijke verklaring is dat de deelnemers uit de interventiegroep de geleerde zelfmanagementvaardigheden bleven gebruiken en zodoende in staat waren om beter om te gaan met stemmings-

Tabel De gemiddelde scores na 9 maanden

	Schaal	Subgroep	Controlegroep	Interventiegroep	Vershil	95%-BI
Algemeen						
Depressieve symptomen	BDI		18,0	15,9	2,1	(0,3 tot 3,9)
Kwaliteit van leven	SF-36 mental	diabetes	35,9	39,7	-3,9	(-7,1 tot 0,6)
Kwaliteit van leven	SF-36 physical		37,6	39,4	n.s.	
Angstsymptomen	SCL-90		22,8	20,4	2,5	(0,7 tot 4,2)
ADL-functioneren	GARS		18,5	16,8	1,7	(0,6 tot 2,7)
Self-efficacy	algemene self-efficacy-schaal		48,4	50,3	-1,8	(-3,4 tot -0,2)
Participatie	IPA		11,3	10,0	1,3	(0,4 tot 2,2)
Specifiek voor diabetes:						
- emotionele problemen	PAID	hoogopgeleid	25,5	18,8	6,7	(0,6 tot 12,8)
- diabetessymptomen	DSC-r	hoogopgeleid mannen	3,2	2,2	1,0	(0,4 tot 1,5)
			2,9	2,2	-0,9	
HbA1c			7,8	7,3	0,05	(0,01 tot 1,0)
Specifiek voor COPD:						
- kwaliteit van leven	SGRQ		56,1	48,1	7,9	(2,7 tot 13,3)

BDI Beck Depression Inventory (range 0-63); DSC-r Diabetes Symptom Checklist - Revised (range 0-10); GARS Groningen Activity Restriction Scale (range 11-44); IPA Impact on Participation and Autonomy scale (range 5-25); n.s. niet-significant; PAID Problem Areas In Diabetes (range 0-100); SCL-90 Symptom Checklist (range 10-50); SF-36 Short form 36 (range 0-100); SGRQ Saint George Respiratory Questionnaire (range 0-100).
Met uitzondering van de SF-36 en de algemene self-efficacy-schaal geven lagere scores een gunstigere uitkomst weer.

problemen, terwijl ouderen uit de controlegroep zonder deze vaardigheden steeds verder afgleden.

De gevonden effect size van onze minimale interventie bij depressieve symptomen was met 0,29 weliswaar klein – een stuk lager dan de 0,88 voor CGT die naar voren kwam uit een meta-analyse¹⁹ – maar het ging dan ook om een zeer minimale interventie, die óók gunstige effecten had op andere domeinen die voor chronisch zieke ouderen van belang zijn, zoals participatie, ADL, self-efficacy, enzovoort. Het gevonden effect is voor een interventie van een zo beperkte duur en intensiteit – slechts vier huisbezoeken²⁰ – dan ook zeker relevant te noemen. Een onderzoek in de eerste lijn naar interpersoonlijke therapie versus gebruikelijke zorg bij ouderen vond effect sizes van 0,03 tot 0,11, en een verschil dat alleen bij matige tot ernstige depressie significant was.²¹ Een recente meta-analyse van onderzoeken naar psychologische behandelingen in de eerste lijn wees uit dat behandelingen op basis van verwijzing door de huisarts een hogere effect size hebben dan behandelingen op basis van een systematische screening (0,43 versus 0,13). Een mogelijke verklaring is dat huisartsen vooral de relatief ernstigere gevallen van depressie opmerken en doorsturen, terwijl bij screening ook de mildere gevallen worden opgemerkt. Het kan ook zijn dat de huisartsen hun patiënten motiveerden om de psychologische hulp aan te nemen, of dat zij hun kennis over de geschiedenis van de patiënt (bijvoorbeeld eerdere ervaringen met psychologische interventie) lieten meewegen in het besluit die patiënt op te geven voor een klinische trial.²²

Ons kosteneffectiviteitsonderzoek wees uit dat de minimale psychologische interventie een kostenbesparing van € 14 per depressievrije dag opleverde. Die besparing is vergelijkbaar met de besparingen uit 'collaborative care' (tussen € 7 en € 26). De resultaten uit het DELTA-onderzoek laten zien dat een minimale interventie zeker zijn vruchten kan afwerpen en dat verpleegkundigen bovendien prima in staat zijn om dergelijke interventies effectief uit te voeren.

Aanbevelingen voor de huisartsenpraktijk

Met de vergrijzing van de bevolking in Nederland neemt ook het aantal chronisch zieken toe. De druk op het gezondheidszorgsysteem groeit hierdoor, vooral in de eerste lijn. Veel huisartsen hebben daarom tegenwoordig een praktijkondersteuner (POH) in dienst die een groot deel van de zorg voor chronisch zieken op zich neemt, vooral voor patiënten met diabetes of COPD. Weliswaar werd de interventie in het DELTA-onderzoek uitgevoerd door verpleegkundigen, maar wij denken dat ook een POH uitstekend zo'n minimale psychologische interventie zou kunnen uitvoeren. Vaak is er in de eerste lijn nog te weinig aandacht voor de problemen die chronisch zieken ondervinden als gevolg van beperkingen in het dagelijks leven. In het kader van de groeiende behoefte aan integrale zorg voor chronisch zieken zou ook dit aspect uitstekend passen in het takenpakket van een POH. Als men problemen in het dagelijks functioneren laat opsporen en behandelen door een POH in plaats van door een aparte ggz-verpleegkundige, voorkomt men versnippering van zorg en kan het verwijspatroon naar de ggz geoptimaliseerd worden. Bijkomend voordeel is dat de POH vaak een vertrouwensband heeft met de chronisch zieke. Voor veel vooral oudere patiënten rust er nog een taboe op het hebben van emotionele problemen zoals een depressie, bijvoorbeeld omdat zij het zien als een persoonlijk falen. Door deze problemen bespreekbaar te maken kan dit taboe verder worden doorbroken. Bovendien is het voor een POH, die immers al meerdere keren per jaar contact met de patiënt heeft, eenvoudig om regelmatig de vinger aan de pols te houden en tijdig problemen in het dagelijks leven te signaleren.

Vervolgstap: implementatie in de huisartsenpraktijk

Het DELTA-onderzoek heeft verschillende aanknopingspunten opgeleverd om het zelfmanagement van chronisch zieken in de praktijk verder vorm te geven. In de loop van 2010 gaan huisartsenpraktijken in Oostelijk Zuid-Limburg een zorginnovatie implementeren die gebaseerd is op de uitkomsten van dit onderzoek.

Abstract

Lamers F, Jonkers K. Nurse-led minimal intervention helps older patients with mood problems. *Huisarts Wet* 2010;53(7):358-61. Many individuals with chronic disorders experience mood problems, such as depression, which may adversely affect the course of their disorder. These problems often go untreated in primary care, even if they are recognized. Nurses may have a role here. We investigated the effect of a nurse-led minimal psychological intervention in older patients with diabetes mellitus type 2 and/or chronic obstructive pulmonary disease. The intervention had a positive effect on symptoms of anxiety and depression, quality of life, self-efficacy, functioning, social participation, and levels of HbA1c. Nurses are capable of performing such interventions, which are no more expensive than standard care. As a result, in a number of practices in south-east Limburg nurse practitioners are going to identify and help patients with chronic disorders who have problems with functioning in daily life.

In deze praktijken gaat de POH signaleren welke patiënten problemen hebben met het dagelijks functioneren. Ze maakt daarbij onderscheid tussen mensen die de gevolgen van hun ziekte makkelijk zelf de baas kunnen, mensen die met een steuntje in de rug zelf weer aan de slag kunnen en mensen met ernstige symptomen van depressie of angst die intensievere hulp nodig hebben. Zij zal patiënten uit deze laatste groep terugverwijzen naar de huisarts, maar de patiënten uit de tweede groep zelf dat steuntje in de rug geven op de wijze die in het DELTA-onderzoek is getest. Uiteraard ligt het niet in de bedoeling om van POH's psychotherapeuten te maken, daarvoor zijn andere hulpverleners en instanties. Wel rekenen wij het tot een basisvaardigheid van elke eerstelijns hulpverlener die betrokken is bij de zorg voor chronisch zieken dat hij op twee sporen kan werken: niet alleen de somatische problemen controleren (bloeddruk, bloedsuiker, longfunctie) maar ook signaleren of er in het dagelijks functioneren problemen zijn die samenhangen met de chronische ziekte. En bij dat signaleren hoort ook in een vroeg stadium actie ondernemen om erger te voorkomen.

Voor meer informatie over de implementatie van deze aanpak kunt u contact opnemen met prof.dr. J.Th.M. van Eijk, Vakgroep Sociale Geneeskunde, Maastricht University, j.vaneijk@socmed.unimaas.nl.

Literatuur

- 1 Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:372-87.
- 2 Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* 2009;374:609-19.
- 3 Rubin RR, Ciechanowski P, Egged LE, Lin EH, Lustman PJ. Recognizing and treating depression in patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2004;4:119-25.
- 4 Spitzer RL, Kroenke K, Linzer M, Hahn SR, Williams JB, deGruy FV, 3rd, et al. Health-related quality of life in primary care patients with mental disorders: results from the PRIME-MD 1000 Study. *JAMA* 1995;274:1511-7.
- 5 Penninx BW, Geerlings SW, Deeg DJ, Van Eijk JT, Van Tilburg W, Beekman AT. Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:889-95.
- 6 Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Deeg DJ, Wallace RB. Depressive symptoms and physical decline in community-dwelling older persons. *JAMA* 1998;279:1720-6.
- 7 Katz IR. On the inseparability of mental and physical health in aged persons: Lessons from depression and medical comorbidity. *Am J Geriatr Psychiatry* 1996;4:1-16.
- 8 Katon WJ, Lin E, Russo J, Unutzer J. Increased medical costs of a population-based sample of depressed elderly patients. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:897-903.
- 9 Ackermann RT, Williams JW, Jr. Rational treatment choices for non-major depressions in primary care: an evidence-based review. *J Gen Intern Med* 2002;17:293-301.
- 10 National Institute for Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. London: NHS/NICE, 2004.
- 11 Hunkeler EM, Meresman JF, Hargreaves WA, Fireman B, Berman WH, Kirsch AJ, et al. Efficacy of nurse telehealth care and peer support in augmenting treatment of depression in primary care. *Arch Fam Med* 2000;9:700-8.
- 12 Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ* 2000;320:26-30.
- 13 Lamers F, Jonkers CC, Bosma H, Diederiks JP, Van Eijk JT. Effectiveness and cost-effectiveness of a minimal psychological intervention to reduce non-severe depression in chronically ill elderly patients: the design of a randomised controlled trial [ISRCTN92331982]. *BMC Public Health* 2006;6:161.
- 14 Van Eijk JT, Diederiks JP, Kempen GI, Honig A, Van der Meer K, Breninkmeijer WJ. Development and feasibility of a nurse administered strategy on depression in community-dwelling patients with a chronic physical disease. *Patient Educ Couns* 2004;54:87-94.
- 15 Lamers F, Jonkers CCM, Bosma H, Kempen GJ, Meijer JAM, Penninx BW, et al. A minimal psychological intervention in chronically ill elderly patients with depression: a randomised trial. *Psychother Psychosom* 2010;79:217-26.
- 16 Lamers F. Treating depression in chronically ill elderly. The evaluation of a minimal psychological intervention [proefschrift]. Maastricht: Datawyse/Universitaire Pers Maastricht, 2008.
- 17 Jonkers CCM. Emotional support for chronically ill elderly persons: Feasibility, effectiveness and cost-effectiveness of a minimal psychological intervention [Proefschrift]. Maastricht: Datawyse/Universitaire Pers Maastricht, 2009.
- 18 Jonkers CC, Lamers F, Evers SM, Bosma H, Metsemakers JF, Van Eijk JT. Economic evaluation of a minimal psychological intervention in chronically ill elderly patients with minor or mild to moderate depression: a randomized trial (the DELTA-study). *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25:497-504.
- 19 Pinquart M, Duberstein PR, Lyness JM. Treatments for later-life depressive conditions: a meta-analytic comparison of pharmacotherapy and psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2006;163:1493-501.
- 20 Jonkers CCM, Lamers F, Bosma H, Metsemakers JF, Kempen GJ, Van Eijk JTM. Process evaluation of a minimal psychological intervention to reduce depression in chronically ill elderly persons. *Patient Educ Couns* 2007;68:252-7.
- 21 Van Schaik A, Van Marwijk H, Ader H, Van Dyck R, De Haan M, Penninx B, et al. Interpersonal psychotherapy for elderly patients in primary care. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:777-86.
- 22 Cuijpers P, Van Straten A, Van Schaik A, Andersson G. Psychological treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2009;59:e51-60.