

Systematische literatuuroverzichten voor de huisarts

Een Cochrane-rubriek in Huisarts en Wetenschap

WILLEM J.J. ASSENDELFT
JOOST O.M. ZAAT
FRANS J. MEIJMAN

Assendelft WJJ, Zaat JOM, Meijman FJ. Systematische literatuuroverzichten voor de huisarts. Een Cochrane-rubriek in Huisarts en Wetenschap. Huisarts Wet 2000;43(1):29-31. Binnen de Cochrane Collaboration worden systematische reviews van gerandomiseerde effectstudies (RCT's) op het gebied van de geneeskunde samengesteld, waarna de resultaten worden gepubliceerd op cd-roms: de Cochrane Library. Deze Cochrane-reviews onderscheiden zich in diverse opzichten van andere systematische reviews: een vooraf ingediend en beoordeeld protocol, diverse beoordelingsprocedures, actualisering bij het verschijnen van nieuwe RCT's, en de toevoeging van eventuele commentaren aan de review. Cochrane-reviews worden daarom gezien als de beste actuele samenvatting van het beschikbare klinische bewijs. In de nieuwe rubriek 'Cochrane-reviews' in Huisarts en Wetenschap zal steeds een referent een recent verschenen review van commentaar voorzien. Daarbij zal specifiek worden gelet op de kwaliteit van de review, de generaliseerbaarheid van de ingesloten RCT's en de klinische relevantie van de uitkomsten voor de huisarts. Ook zal worden besproken of de uitkomsten van de review in strijd zijn met wat tot dan toe (in review, richtlijn of standaard) over een bepaalde therapie voor een bepaalde aandoening werd aangenomen. Elke bespreking wordt afgerond met een direct toe te passen conclusie: wat kan de huisarts aan de hand van deze review doen bij de eerstvolgende patiënt die met dit probleem op het spreekuur verschijnt?

dr. W.J.J. Assendelft, huisarts, Dutch Cochrane Centre en afdeling Huisartsgeneeskunde (Divisie Public Health), Academisch Medisch Centrum, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam;
dr. J.O.M. Zaat, huisarts;
prof.dr. F.J. Meijman, huisarts.
Correspondentie: dr. W.J.J. Assendelft;
e-mail w.j.assendelft@amc.uva.nl.

Inleiding

It is surely a great criticism of our profession that we have not organised a critical summary, by speciality or subspeciality, adapted periodically, of all relevant randomised clinical trials.

Archie Cochrane

De huisarts wordt geconfronteerd met een snel toenemende hoeveelheid klinisch relevante informatie. Richtlijnen als de NHG-standaarden, CBO-richtlijnen, het *Farmacotherapeutisch Kompas* en het *Diagnostisch Kompas* scheppen welkome orde in deze gegevensstroom, maar dekken lang niet alle facetten van het huisartsenvak. Bovendien lopen deze bronnen per definitie achter, en zijn zij ook niet bedoeld om een antwoord te geven op elke specifieke klinische vraag. Een goed opgezet literatuuroverzicht kan in dergelijke gevallen aanvullende informatie bieden.¹⁻⁴

Een systematisch literatuuroverzicht (systematische review) onderscheidt zich op een aantal punten van een verhalend, niet-systematisch overzicht (*tabel*). Binnen de internationale Cochrane Collaboration worden de beschikbare gerandomiseerde effectstudies (randomised controlled trials, RCT's) op systematische wijze samengevat in reviews.³⁻⁵ Elk kwartaal verschijnt een flink aantal nieuwe reviews op cd-rom (CLib).⁶ Inmiddels zijn meer dan 1100 systematische reviews of protocollen beschikbaar. De abstracts van deze reviews zijn ook via Internet te raadplegen: www.cochrane.nl. Veel reviews gaan over specialistische onderwerpen, maar er zijn ook voor de huisarts relevante overzichten bij, en de verwachting is dat dat er de komende tijd meer zullen worden.

In een Cochrane-review worden alle in de *tabel* genoemde aspecten systematisch beschreven.^{5,7-10}

Zoekstrategie Er moet minimaal in een aantal elektronische gegevensbestanden zijn gezocht (Medline en Embase). Daarnaast wordt, afhankelijk van het onderwerp, vaak nog handmatig gezocht in belangrijke tijdschriften en congresversla-

gen. Sommige reviews zijn beperkt tot publicaties in de Engelse taal. Dit kan echter leiden tot een systematische vertekening van de resultaten van de review, de 'Tower of Babel bias'.¹¹ Cochrane-reviews sluiten dus bij voorkeur alle talen in.

Uitkomsten De resultaten van effectstudies kunnen op twee manieren worden weergegeven. Dichotome variabelen (gezezen versus ziek; overleving versus dood) worden uitgedrukt in de odds ratio (OR) of in een relatief risico (RR). Continue variabelen worden uitgedrukt in een verschillscore.

Bij het statistisch samenvoegen van de onderzoeksresultaten ('pooling') wordt een groter gewicht gegeven aan grotere en meer precieze studies. Bij de uitkomsten wordt een 95%-betrouwbaarheidsinterval gerapporteerd. Een (gepooled) resultaat is significant indien het 95%-betrouwbaarheidsinterval de 'neutrale waarde' (= geen verschil) uitsluit. Bij een odds ratio of relatief risico is dat de waarde 1; bij een verschillscore (continue uitkomst) is dat de waarde 0.

Analyse Indien de uitkomsten van RCT's klinisch en statistisch gezien voldoende homogeen zijn (in aard en zeggingskracht niet al te veel van elkaar verschillen), kunnen zij worden samengevoegd – *gepooled* in jargon. Hiervoor zijn twee modellen: het *fixed effects*-model en het *random effects*-model. Het fixed-effectsmodel kan worden gebruikt als de studies vrijwel homogeen zijn. Het random-effectsmodel heeft meer tolerantie voor verschillen tussen de studies onderling en wordt dus gebruikt als de studies in geringe mate heterogeen zijn. Bij ernstige heterogeniteit kan men beter afzien van pooling.^{9,10}

Een rubriek voor Cochrane-reviews

Een Cochrane-review heeft alle voordelen die iedere systematische review al heeft, maar daar bovenop zijn er nog een aantal extra kwaliteitswaarborgen:¹²

- Een *protocol*, dat voorafgaand aan de review wordt onderworpen aan beoordeling binnen de eigen review groep (Colla-

borative Review Group). Indien bij het schrijven van de review wordt afgeweken van dit protocol, dan dient dit te worden vermeld en verantwoord.

- Zorg vanuit diverse subgroepen binnen de Cochrane Collaboration om te waarborgen dat de review voldoet aan *kwaleiteisen* van diverse eindgebruikers: statistici en epidemiologen werken samen in de methodenwerkgroep, huisartsen in het 'primary care field' bewaken dat reviews voor de huisarts relevant zijn en patiënten ten slotte zorgen via hun eigen netwerk voor relevantie en patiëntvriendelijkheid van de tekst.

- Een *actualisering* van de Clib: auteurs van bestaande reviews zijn verplicht hun review te actualiseren, wanneer er relevante nieuwe trials verschijnen. Dit is mogelijk, doordat er elk kwartaal een nieuwe versie van de Clib uitkomt.

- Een *commentaarpagina met opmerkingen of kritiek* bij de review zelf. In tegenstelling tot de gangbare tijdschriften kan de lezer dus direct kennismaken van zowel de review zelf als van het commentaar dat daarop is gevolgd. Als er zeer veel commentaar is, zal de review in principe in een volgende versie van de CLib worden bijgesteld.

Cochrane-reviews worden momenteel gezien als de beste samenvatting van het beschikbare klinische bewijs ('best evidence available'). De betere methodologische kwaliteit ten opzichte van niet-Cochrane-reviews is aangetoond.¹³

Natuurlijk is het een probleem dat tot nu toe vrijwel alle Cochrane-reviews gaan over gebieden waarop RCT's zijn uitgevoerd. Bij veel alledaagse of juist zeldzame ziekten is een RCT moeilijk uitvoerbaar en is een andere onderzoekopzet de enige mogelijkheid.¹⁴ Ook binnen de Cochrane Collaboration bestaat aandacht voor dit dilemma, maar de methodologie om niet-gerandomiseerde studies goed samen te vatten is nog niet uitgekristalliseerd. Ook ontbreken momenteel nog reviews van diagnostische studies op de Clib. De Cochrane Collaboration is werk in ontwikkeling en dat is nu eenmaal nooit af.

Opzet van de rubriek

De redactiecommissie voor Huisarts en Wetenschap selecteert in samenspraak met het Dutch Cochrane Centre elk kwartaal een aantal nieuw verschenen reviews voor bespreking. Die bespreking begint met een korte samenvatting van de review zelf. Daarna volgt een bespiegeling door een referent, meestal een huisarts, die de bevindingen van de review in een huisarts-geneeskundig kader zal plaatsen.

Kwaliteit De referent kan opmerken dat de stelligheid van de conclusies niet wordt ondersteund door de methodologische kwaliteit van de review. Dat zal voor een Cochrane-review nogal een ongebruikelijk oordeel zijn, maar mede doordat de Collaboration pas enige jaren bestaat, kan

het zijn dat niet aan alle regelen der kunst is voldaan.

In- en exclusiecriteria Vaak wordt in reviews nauwelijks rekening gehouden met het echelon waarin de oorspronkelijke RCT's zijn uitgevoerd. De ernst en het stadium van de aandoening kunnen echter sterke voorspellers van de mate van effectiviteit van een interventie zijn.¹⁵ Een goed voorbeeld is de discussie over cholesterol-verlaging.

Klinische relevantie Juist omdat in systematische reviews de gegevens van veel studies worden samengevoegd, neemt de 'power' (het statistisch onderscheidingsvermogen) toe. Wanneer onder die omstandigheden een statistisch significant verschil wordt gevonden, behoeft dat niet te betekenen dat dit door de referent ook klinisch relevant wordt geacht. Inschatting van de klinische relevantie van uitkomsten is subjectief en sterk contextgebonden. Steeds vaker wordt in (Cochrane) reviews het 'number needed to treat' gerapporteerd: het aantal patiënten dat behandeld moet worden om bij één patiënt de ongewenste uitkomst (ziekte of dood) te voorkomen of de ziekte te genezen.¹⁶ Andere aspecten van de klinische relevantie zijn de relatie tot kosten, bijwerkingen en waarden van arts en patiënt.¹⁷

'Evidence' (bewijs) en aanbeveling Een Cochrane-review geeft in de regel slechts een indicatie van het beschikbare wetenschappelijk bewijs. Dit bewijs is over het algemeen maar een deel van het klinisch denken en handelen in de huisartspraktijk.

Tabel Verschillen tussen systematische en niet-systematische review

Kenmerk	Systematische review	Niet-systematische review
Vraagstelling	Gerichte, klinische vraag	Breed geformuleerd
Zoekstrategie	Expliciet vermeld, inclusief waar gezocht is	Vaak niet vermeld
Selectie van studies	Met behulp van criteria	Vaak niet genoemd
Beoordeling van studies	Rigoureuze methodologische beoordeling	Soms verricht
Synthese van studies	Kwantitatief, indien mogelijk (statistische pooling)	Vaak kwalitatief van aard
Interpretatie van de verschillen tussen de studies	Expliciet onderdeel van de methode	Vaak niet gedaan
Conclusie	Directe terugkoppeling naar klinische vraag	Vaak breed geformuleerd

Bron Offringa & De Craen⁵

De effectiviteit van een behandeling hangt ook samen met het individuele risico van de patiënt. Dit wordt in de praktijk bepaald door het echelon (eerste of tweede lijn) of door het risicoprofiel van de patiënt (risicofactoren, comorbiditeit, comedicaatie). In een gerefereerd literatuuroverzicht zal extra aandacht worden gegeven aan de voor de huisarts relevante studies.

Plaats in 'levels of evidence' en richtlijnontwikkeling Soms kunnen de gegevens uit een Cochrane-review in tegenpraak zijn met wat tot dan toe (in een review, richtlijn of standaard) over een bepaalde therapie voor een bepaalde aandoening werd aangenomen. Het zijn natuurlijk dit soort bevindingen die de huisarts en de desbetreffende professionele organisaties tot denken moeten aanzetten. Moet een standaard op dit gebied worden aangepast? Is het zinvol om dit geneesmiddel in het volgende NHG-formularium op te nemen?

Elke bespreking wordt afgerond met een voor de praktiserend huisarts direct toe te passen conclusie: wat kunt u aan de hand van deze review doen bij de eerstvolgende patiënt op uw spreekuur met deze klacht of aandoening?

Literatuur

- 1 Hofmans EA. Het literatuuroverzicht. Formele richtlijnen voor auteurs. Huisarts Wet 1994;37:329-30.
- 2 Meijman FJ. Het literatuuroverzicht: waardevol door systematiek en structuur. Huisarts Wet 1990;33:2-3.
- 3 Silagy C. Promoting systematic reviews of randomised controlled trials in primary care. Huisarts Wet 1993;36:409-13,19.
- 4 Silagy C, Lancaster T. The Cochrane Collaboration in primary care: an international resource for evidence-based practice of family medicine. Family Med 1995;27:302-5.
- 5 Offringa M, de Craen AJM. De praktijk van systematische reviews. I. Inleiding. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:653-6.
- 6 Cochrane database of systematic reviews. The Cochrane Library [database on disk and CD-ROM]. Oxford: Update Software [updated quarterly].
- 7 Assendelft WJJ, Van Tulder MW, Scholten RJPM, Bouter LM. De praktijk van systematische reviews. II. Zoeken en selecteren van literatuur. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:656-61.
- 8 Assendelft WJJ, Scholten RJPM, Van Eijk JTM, Bouter LM. De praktijk van systematische reviews. III. Methodologische beoordeling van onderzoeken. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:714-9.
- 9 Scholten RJPM, Kostense PJ, Assendelft WJJ, Bouter LM. De praktijk van systematische reviews. IV. Het combineren van de resultaten van afzonderlijke studies. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:786-91.
- 10 Scholten RJPM, Assendelft WJJ, Kostense PJ, Bouter LM. De praktijk van systematische reviews. V. Heterogeniteit tussen onderzoeken en subgroepenanalyses. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:843-8.
- 11 Gregoire G, Derderian F, Le Lorier J. Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: is there a Tower of Babel bias? J Clin Epidemiol 1995;48:158-63.
- 12 Mulrow CD, Oxman AD. Cochrane Collaboration handbook [updated September 1997]. In: The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. Oxford: Update Software, [updated quarterly].
- 13 Jadad AR, Cook DJ, Jones A. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analysis. A comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. JAMA 1998;280:278-80.
- 14 Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. BMJ 1996;312:1215-8.
- 15 Sharp SJ, Thompson SG, Altman DG. The relation between treatment benefit and underlying risk in meta-analysis. BMJ 1996;313:735-8.
- 16 McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. Ann Intern Med 1997;126:712-20.
- 17 Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, et al. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-based medicine working group. JAMA 1995;274:1800-4.