

- 10 Ward AM, Underwood P, Fatovich B, Wood A. Stability of attendance in general practice. *Fam Pract* 1994;11:431-7.
- 11 Botica MV, Kovacic L, Tiljak MK, Katic M, Botica I, Rapic M et al. Frequent attenders in family practice in Croatia: Retrospective study. *Croat Med J* 2004;45:620-4.
- 12 Andersson S-O, Lynoe N, Hallgren C-G, Nilsson M. Is frequent attendance a persistent characteristic of a patient? Repeat studies of attendance pattern at the family practitioner. *Scand J Prim Health Care* 2004;22:91-4.
- 13 Carney TA, Guy S, Jeffrey G. Frequent attenders in general practice: a retrospective 20-year follow-up study. *Br J Gen Pract* 2001;51:567-9.
- 14 Smits FT, Brouwer HJ, Ter Riet G, Van Weert HH. Epidemiology of frequent attenders: a 3-year historic cohort study comparing attendance, morbidity and prescriptions of one-year and persistent frequent attenders. *BMC Public Health* 2009;9:36.
- 15 Vedsted P, Fink P, Olesen F, Munk-Jorgensen P. Psychological distress as a predictor of frequent attendance in family practice: a cohort study. *Psychosomatics* 2001;42:416-22.
- 16 Smits FT, Wittkampf KA, Schene AH, Bindels PJ, Van Weert HC. Interventions on frequent attenders in primary care. A systematic literature review. *Scand J Prim Health Care* 2008;26:111-6.
- 17 Schreuders B, Van Marwijk H, Smit J, Rijmen F, Stalman W, Van Oppen P. Primary care patients with mental health problems: outcome of a randomised clinical trial. *Br J Gen Pract* 2007;57:886-91.
- 18 Simon GE, Manning WG, Katzelnick DJ, Pearson SD, Henk HJ, Helstad CS. Cost-effectiveness of systematic depression treatment for high utilizers of general medical care. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:181-7.
- 19 Katzelnick DJ, Simon GE, Pearson SD, Manning WG, Helstad CP, Henk HJ et al. Randomized trial of a depression management program in high utilizers of medical care. *Arch Fam Med* 2000;9:345-51.
- 20 Bellon JA, Rodriguez-Bayon A, De Dios LJ, Torres-Gonzalez F. Successful GP intervention with frequent attenders in primary care: randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2008;58:324-30.
- 21 Lamberts H, Wood M (eds). *International classification of primary care*. Oxford: Oxford University Press, 1987.
- 22 Robbins JM, Kirmayer LJ, Hemami S. Latent variable models of functional somatic distress. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:606-15.
- 23 Thiru K, Hassey A, Sullivan F. Systematic review of scope and quality of electronic patient record data in primary care. *BMJ* 2003;326:1070.
- 24 Vedsted P, Olesen F. Frequent attenders in out-of-hours general practice care: attendance prognosis. *Fam Pract* 1999;16:283-8.
- 25 Hernan MA, Hernandez-Diaz S, Robins JM. A structural approach to selection bias. *Epidemiology* 2004;15:615-25.
- 26 Harrell F. *Regression Modelling Strategies*. New York: Springer, 2001.
- 27 Sauerbrei W, Schumacher M. A bootstrap resampling procedure for model building: application to the Cox regression model. *Stat Med* 1992;11:2093-109.
- 28 Williams RL. A note on robust variance estimation for cluster-correlated data. *Biometrics* 2000;56:645-6.

Beschouwing

De resultaten van trials zijn voor de huisarts vaak niet goed bruikbaar

Annemarie Uijen, Henk Mookink, Carel Bakx

Waarop zijn richtlijnen gebaseerd?

Een scala aan richtlijnen helpt de huisarts de patiëntenzorg te standaardiseren, kosteneffectieve zorg te faciliteren en medische beslissingen te nemen. Deze richtlijnen zijn waar mogelijk onderbouwd door het beste beschikbare wetenschappelijke onderzoek. Als het gaat om medische beslissingen kent men de grootste bewijskracht toe aan gerandomiseerde, gecontroleerde trials. Het is echter nog maar de vraag of de resultaten van deze klinische onderzoeken wel één-op-één toepasbaar zijn in de huisartsenpraktijk. Zijn zij wel een goede afspiegeling van de situatie in de huisartsenpraktijk – met andere woorden, maakt de huisarts altijd de juiste keuzes als hij de richtlijnen maar volgt? Daar rijzen steeds meer twijfels over. De toepasselijkheid van de conclusies uit deze trials op andere populaties dan de onderzochte – men noemt dat de externe validiteit – staat ter discussie.¹ Die discussie is ook tot de lekenpers doorgedrongen, zie bijvoorbeeld de uitzending van Tros Radar op 21 januari 2008 (te bekijken via <http://www.trosradar.nl>).

In deze beschouwing schetsen we de stand van de huidige kennis, gaan we in op de praktische afwegingen die huisartsen moeten

maken en doen we aanbevelingen voor het onderzoek dat nog gedaan zou moeten worden.

Pathofysiologische en pragmatische trials

Het onderscheid tussen pathofysiologische en pragmatische trials kan het probleem rondom de externe validiteit verhelderen.² Een pathofysiologische trial heeft tot doel de werking van een behandeling zo zuiver mogelijk te bestuderen. De onderzoekers creëren daarom een soort laboratoriumsituatie door versturende invloeden zoveel mogelijk uit te schakelen. Zij zijn streng in de selectie van deelnemers, zorgen dat het onderzoek dubbelblind is en analyseren alleen die patiënten die geheel volgens het voorgeschreven protocol behandeld zijn ('on-treatmentanalyse' of 'per-protocolanalyse'). De strenge selectie leidt ertoe dat iedereen die een aandoening heeft die interfereert met de onderzochte behandeling wordt uitgesloten. Pathofysiologische trials zeggen dus weinig over het effect van een behandeling wanneer er nevenaandoeningen in het spel zijn.

Een pragmatische trial daarentegen onderzoekt de effecten van een behandeling in de dagelijkse praktijk. Dit type trial weerspie-

gelt de dagelijkse praktijk dan ook beter: het is ongeblindeerd, de onderzoekers excluderen nauwelijks of geen patiënten en onderzoeken behandelingen die in de dagelijkse praktijk gegeven worden. De gegevensanalyse is een 'intention-to-treatanalyse', wat inhoudt dat alle patiënten in de analyse betrokken worden, ongeacht of zij de toegewezen behandeling voltooid hebben of niet. De ideale methode om tot een praktisch behandelingsadvies te komen, zou zijn eerst in een pathofysiologische trial vast te stellen of een behandeling wel werkt en vervolgens in een pragmatische trial vast te stellen hoe die behandeling uitpakt in de alledaagse praktijk. Vaak echter gaan de behandelingsadviezen in de richtlijnen voor huisartsen uit van de resultaten van pathofysiologische trials, die nog weinig externe validiteit hebben.

Geringe externe validiteit

Een voorbeeld: hypertensie

De richtlijn voor de behandeling van hypertensie in het kader van cardiovasculair risicomanagement levert een voorbeeld van deze

Samenvatting

Uijen AA, Mokkink HGA, Bakx JC. De resultaten van trials zijn voor de huisarts vaak niet goed bruikbaar. *Huisarts Wet* 2009;52(4):172-6.

De richtlijnen in de huisartsgeneeskunde bouwen waar mogelijk voort op de resultaten van gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek. Het is echter de vraag of klinische trials wel als model kunnen dienen voor de dagelijkse huisartsenpraktijk. Trialpatiënten verschillen op tal van punten met de patiënten die de huisarts op zijn spreekuur ziet. Een van de belangrijkste verschillen is dat multimorbiditeit in de huisartsenpraktijk veel vaker voorkomt. En bij iedere patiënt die meerdere aandoeningen heeft, zal de huisarts moeten afwegen of de in de richtlijn aangehaalde trials wel een goede leidraad zijn voor de behandeling. Er kunnen interacties optreden tussen de verschillende medicijnen, sommige aanbevolen medicijnen kunnen de nevenaandoening beïnvloeden en ook de therapietrouw van de patiënt kan een rol spelen.

Het effect van behandelingen zou daarom vaker onderzocht moeten worden in de huisartsenpraktijk, bij patiënten met meer dan één aandoening en bij voorkeur in observationeel onderzoek. De Nederlandse huisartsen beschikken in principe over een schat aan cruciale informatie in de elektronische medische dossiers, mits de huisartsen alle gegevens van hun patiënten nauwkeurig en uniform registreren. De NHG-Richtlijn Adequate dossiervorming met het Elektronisch Medisch Dossier biedt daarvoor een kader.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afdeling Eerstelijngeneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB, Nijmegen: mevrouw drs. A.A. Uijen, huisarts en promovendus; dr. H.G.A. Mokkink, senior onderzoeker; dr. J.C. Bakx, huisarts en senior onderzoeker.

Correspondentie: A.ujien@hag.umcn.nl.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

De kern

- ▶ De richtlijnen in de huisartsgeneeskunde zijn gebaseerd op het beste beschikbare klinische onderzoek. Dat onderzoek is echter niet in de huisartsenpraktijk gedaan en daarom niet altijd van toepassing op de gemiddelde huisartsenpatiënt, vooral omdat die vaak meerdere aandoeningen heeft.
- ▶ Men zou in de patiëntenpopulatie van de huisartsenpraktijk moeten onderzoeken in hoeverre de resultaten van klinische trials – en dus de richtlijnen die daarop gebaseerd zijn – van toepassing zijn bij bepaalde combinaties van aandoeningen.
- ▶ Een voorwaarde voor zulk onderzoek is de nauwgezette en uniforme registratie van patiëntgegevens. Het elektronisch medisch dossier biedt daartoe een unieke kans.

beperkte externe validiteit. Wij onderzochten de in- en exclusiecriteria van 21 trials die gebruikt zijn in Nederlandse, Britse en Europese richtlijnen voor de behandeling van hypertensie, en gingen na wat de overeenkomsten en verschillen waren tussen de trialpopulaties en de nieuw gediagnosticeerde hypertensiepatiënten op wie de richtlijnen van toepassing zijn.³ Die laatste populatie was afkomstig uit de negen huisartsenpraktijken van het Netwerk Academische Huisartsenpraktijken Nijmegen, die deelnemen aan het Nijmeegs Monitoring Project (NMP) en de Continue Morbiditeits Registratie (CMR). De populatie uit dit netwerk is representatief voor de Nederlandse bevolking.

We vonden grote verschillen tussen de CMR/NMP-populatie en de onderzoekspopulatie uit de trials (zie tabel 1). De deelnemers aan de trials waren vaak jonger, vaker man, hadden een lagere BMI, een lagere systolische en diastolische bloeddruk en minder vaak cardiovasculaire aandoeningen of diabetes mellitus in de voorgeschiedenis. In de trials waren patiënten met reeds aanwezige andere aandoeningen dus zoveel mogelijk uitgesloten. Wij zagen deze verschillen overigens vooral in de oudere trials; in de meer recente trials waren zij kleiner. Een opvallend verschil was ook dat meer dan de helft van de trialdeelnemers al vóór de start van de trial behandeld was met antihypertensieve medicatie. Bij deze patiënten was dus al meer bekend over de effectiviteit en bijwerkingen van bepaalde antihypertensiva. Trials met proefpersonen die al eerder behandeld zijn, zullen gunstigere resultaten opleveren dan trials met proefpersonen die nog niet eerder behandeld zijn. Een voorbeeld hiervan is de ALLHAT-trial,⁴ waarin het aantal uitvallers hoger was in de groep die nog niet eerder behandeld was. Tot slot pasten we de in- en exclusiecriteria van elk van de 21 trials toe op de CMR/NMP-populatie. Gemiddeld slechts 24% (range 0-47%) van de huisartsenpatiënten zou hebben mogen meedoen aan de trials. De 21 trials onderzoeken dus een heel specifieke groep patiënten, die verre van representatief is voor de hypertensiepatiënten uit de huisartsenpraktijk. Dit beperkt hun externe validiteit.

Andere voorbeelden: astma, CVA, heupprotheses

Ook bij andere aandoeningen blijkt de externe validiteit van trials beperkt. Travers onderzocht hoeveel procent van de astmapatiën-

ten in de huisartsenpraktijk voldeed aan de inclusiecriteria van 17 verschillende astmatrials: gemiddeld slechts 4% (range 0-36%).⁵ Mant vergeleek CVA-patiënten uit de huisartsenpraktijk met de deelnemers uit de PROGRESS-trial en vond eveneens grote verschillen.⁶ Fortin paste de inclusiecriteria van 5 hypertensietrials toe op een huisartsenpopulatie en concludeerde dat 89-100% van de patiënten die aan die inclusiecriteria voldeden meer dan 1 chronische aandoening had.⁷

Kortom, trials excluderen in het algemeen patiënten met meer dan één aandoening of houden geen rekening met multimorbiditeit. Ze zijn dus geen afspiegeling van de complexe realiteit die de huisartsenpraktijk kenmerkt. Bovendien wordt hun externe validiteit beperkt door selectieve uitval en selectieve deelname. In een klinisch onderzoek naar een totale heupprothese bleken de patiënten die na inclusie toch afzagen van deelname op klinisch relevante punten te verschillen van de patiënten die wél deelnamen.⁸ Bij deze trials zou een on-treatmentanalyse een vertekend beeld geven van de resultaten.

Voor welke afwegingen staat de huisarts?

De opzet van veel gerandomiseerde gecontroleerde trials, en met name de wijze waarop de onderzoekers hun deelnemers recruterden, vermindert de bewijskracht van de resultaten voor de huisartsenpraktijk.^{9,10} Dit komt voornamelijk doordat trials geen rekening houden met de multimorbiditeit die in de huisartsenpopulatie veel frequenter voorkomt dan in de trialpopulatie. Dit plaatst huisartsen voor een moeilijke afweging: kunnen ze bij patiënten die meer dan één aandoening hebben de resultaten uit deze trials wel als leidraad gebruiken?

Huisartsen moeten daarbij rekening houden met een aantal risico's. Patiënten die meer dan één aandoening hebben, gebruiken vaak meerdere medicijnen waartussen interacties kunnen optreden. Het medicijn dat als beste uit de trial kwam, is daarom mogelijk niet het beste voor deze patiënten. Wat dan wél het beste medicijn is, is echter niet onderzocht. Ook kan het zo zijn dat een in trials effectief gebleken medicijn een nevenaandoening juist verergert. Diuretica bijvoorbeeld verhogen het risico op een jicht-

Tabel 1 Kenmerken van proefpersonen in 21 klinische trials vergeleken met nieuw gediagnosticeerde hypertensiepatiënten uit de huisartsenpraktijk³

Populatie	Leeftijd (jaar)	Vrouw (%)	Bloeddruk (mmHg)	BMI (kg/m ²)	Al eerder behandeld (%)	Roken (%)	Cardiovasculaire voorgeschiedenis (%)	Diabetes mellitus (%)	Serumcholesterol (mmol/l)
CMR/NMP	57,6	54,9	177/103	28,3	0	22,6	AF 3,1 AP 3,6 CHZ 5,0 CVZ 6,3 CVA 4,1 HF 2,5 MI 2,7 MI en/of CVA 6,7 PVA 4,7 TIA 2,2 Totaal 18,2	8,7	5,96
ASCOT	63,0	23	164/95	28,7	81	33	AF 1 AP 0 CVZ 11 MI 0 PVA 6 CVA 4,7 HF 0 MI 7,7 TIA 2,1 Totaal 16,8	27	5,9
CONVINCE	65,6	55,4	150/87	-	83,2	23,0	CVZ 30,7 CHZ 8 CVZ 5 HF 0 MI 7,7 TIA 2,1 Totaal 51,6	19,7	-
SHELL	72,3	61,3	178/87	-	51,8	10,5	CVZ 30,7 CHZ 8 CVZ 5 HF 0 MI 4,5 MI en/of CVA 23,2 Totaal 51,6	13,3	-
ANBP-2	71,9	51,0	168/91	27,0	62,0	7	CHZ 8 CVZ 5 HF 0 MI 4,5 MI en/of CVA 23,2 Totaal 51,6	7	-
SCOPE	76,4	64,5	166/90	27,0	52,7	8,7	CVA 3,9 HF 0 MI 4,5 MI en/of CVA 23,2 Totaal 51,6	12,1	6,2
ALLHAT	66,9	46,9	146/84	29,8	90,2	21,9	MI en/of CVA 23,2 Totaal 51,6	36,2	-
LIFE	66,9	54,0	174/98	28,0	71,1	16,5	AF 3,5 CHZ 16,0 CVZ 8,0 HF 1,6 PVA 5,7 Totaal 25,1	12,3	6,04
INSIGHT	65,0	53,7	173/99	28,2	87,0	28,4	AP 6,4 CHZ 6,4 HF 0 MI 6,1 PVA 5,6 Totaal 25,1	20,6	-
NORDIL	60,4	51,4	173/106	27,8	43,7	22,4	AF 0,9 AP 2,4 CVA 1,5 MI 2,1 TIA 1,1	6,7	6,42

aanval, dus men geeft patiënten die eerder jicht gehad hebben liever geen diureticum. En bij patiënten met astma, COPD of een slaapstoornis zal men niet als eerste kiezen voor een bètablokker. Maar welk medicijn is dan het effectiefst? Tot slot is het een bekend feit dat de therapietrouw van patiënten daalt naarmate zij meer pillen slikken. Is het medicijn dat volgens de trial het meest effectief is, ook het meest effectief bij patiënten die minder therapietrouw zijn? Of is een andere behandeling dan mogelijk toch beter?

Aanbeveling

Al met al zijn er dus voldoende redenen om aan te nemen dat de resultaten uit trials vaak niet of slechts beperkt toepasbaar zijn op de huisartsenpopulatie. Er zou meer onderzoek gedaan moeten worden onder patiënten die meer dan één aandoening hebben, om te weten te komen bij welke subpopulaties een bepaalde behandeling beter of juist slechter aanslaat, of mogelijk zelfs schadelijk is. Anders gezegd: men zou de effectmodificatie van

nevenaandoeningen moeten onderzoeken. Maar welke subpopulaties moet men dan onderzoeken? Moeten we bij de behandeling van hypertensie bijvoorbeeld patiënten met hypertensie, artrose en COPD als subgroep gaan analyseren, of verschilt deze groep niet van de groep met bijvoorbeeld hypertensie en artrose zonder COPD? Het aantal subgroepen is zo goed als oneindig, dus zullen we eerst via onderzoek moeten achterhalen welke relevante subgroepen er zijn als het gaat om de (bij)werking van behandelingen. Dit kan op twee manieren.

Ten eerste zou men kunnen proberen zulke subgroepen te vinden in de populaties van reeds verrichte trials, met behulp van een meta-analyse van individuele patiëntgegevens.^{11,12} Daartoe moet men de oorspronkelijke gegevensbestanden van een aantal vergelijkbare trials bij de onderzoekers opvragen, en die combineren tot een enkel, omvangrijk analysebestand. Anders dan bij de gebruikelijke systematische review of meta-regressie kun je dan de zoektocht naar effectmodificatie uitvoeren in een groot bestand van individuele en originele patiëntkenmerken, en ben je

STOP-2	76,0	66,8	194/98	26,7	-	9,0	AF 4,7 CHZ 8,0 CVA 3,9 HF 1,9 MI 3,1	10,9	6,4
CAPPP	52,6	46,5	161/99	27,9	52,3	22,1	AF 0,64 CHZ 1,32 CVA 0,81, HF 0,26 MI 0,86 TIA 0,71 Totaal 3,9	5,2	6,18
HOT	61,5	47,0	170/105	28,4	52,5	15,9	AP 5,9 CVA 1,2 HF 0 MI 1,5	8,0	6,1
Syst-Eur	70,3	47,4	174/86	26,9	46,9	7,3	CHZ 12,2 CVA 1,2 CVZ 2,2 HF 0 MI 3,5 Totaal 29,9	10,5	6,0
HANE	53,2	46,0	152/104	-	-	-	HF 0	-	-
MRC-1	70,3	58,2	185/91	26,5	0	18,0	AP 0	0	6,5
MRC-2	52,0	47,9	161/98	-	0	29	AP 0 CVA 0,7 PVA 0	0	6,5
SHEP	71,6	56,8	170/77	27,5	33,3	12,7	AF 0 CVA 1,4 MI 4,9 PVA 0	10,1	6,1
MAPHY	52,6	0	167/108	27,2	-	33	AP 0 CVA 0 HF 0 MI 0 HF 0	0	6,30
EWPHÉ	72	69,0	182/101	26,5	-	-	Totaal 36	-	-
Oslo	45,3	0	156/97	25,5	0	41,7	AF 0 AP 0 CVA 0 HF 0 MI 0 PVA 0 TIA 0	0	7,1
ANBP	50,4	36,7	157/100	27,0	0	25,0	AP 0 CVA 0 MI 0,4 TIA 0	0	5,92

Significante verschillen tussen de trialpopulatie en de CMR/NMP-populatie zijn vetgedrukt.

AF: atriumfibrilleren, atriumflutter; AP: angina pectoris; BMI: body mass index; CHZ: coronaire hartziekte (AP, MI); COPD: chronische obstructieve longaandoening; CVA: cerebrovasculair accident; CVZ: cerebrovasculaire ziekte (CVA, TIA); ECG: elektrocardiogram; HF: hartfalen; MI: myocardinfarct; PVA: perifere vasculaire aandoening; TIA: transient ischaemic attack.

niet aangewezen op de geaggregeerde kenmerken (gemiddelden en dergelijke) van groepen patiënten.

Een tweede mogelijkheid is gebruik te maken van het Elektronisch Medisch Dossier (EMD), dat een schat aan informatie bevat. Door de toenemende automatisering in de huisartsenpraktijk komen er steeds meer epidemiologische gegevens beschikbaar voor longitudinaal observatieonderzoek.¹³ De EMD-gegevens kunnen inzicht verschaffen in de complexe problematiek van effectmodificatie en subgroepen helpen definiëren die nader onderzoek verdienen. Uit de dossiers zou bijvoorbeeld kunnen blijken dat een bepaalde behandeling gunstig uitwerkt bij een bepaalde subgroep, maar dat diezelfde behandeling schadelijk is voor een andere subgroep. Men moet dan wel de gegevens van veel patiënten kunnen combineren en analyseren, over langere perioden en in de volle variatie van behandelingen, patiënten en behandelaars. Het vullen van een dergelijke databank vereist zorgvuldige registratie van alle gegevens betreffende anamnese, lichamelijk onderzoek, aanvullend onderzoek, diagnose, behandeling, diagnosegebonden prescriptie en verwijzing. De registratie moet bovendien uniform zijn om de informatie uit de verschillende EMD's te kunnen koppelen. Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft hiervoor de NHG-Richtlijn Adequate dossiervorming met het Elektronisch Medisch Dossier ontwikkeld.¹⁴ Doel van deze richtlijn is op de eerste plaats adequate patiëntenzorg, maar hij zou met enige aanpassingen geschikt kunnen worden gemaakt voor wetenschappelijke doeleinden. Wij hopen dat onze beschouwing het belang daarvan afdoende duidelijk maakt. In Nijmegen is met de Continue Morbiditeits Registratie (CMR), een van de oudste huisartsgeneeskundige netwerken in Nederland, al een zeer belangrijke basis gelegd voor een dergelijke registratie.¹⁵ Netwerken als CMR/NMP hebben veel patiëntengegevens uit de huisartsenpraktijk systematisch geregistreerd en beschikbaar gemaakt voor het onderzoek dat wij bepleiten.

Literatuur

- 1 Bouter LM, Van Dongen MCJM, Zielhuis GA. Epidemiologisch onderzoek: Opzet en interpretatie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2005.
- 2 Algra A, Van der Graaf Y. Dwalingen in de methodologie XII: Pragmatische en pathofysiologische trials: een kwestie van vraagstelling. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:514-7.
- 3 Uijen AA, Bakx JC, Mokkink HGA, Van Weel C. Hypertension patients participating in trials differ in many aspects from patients treated in general practices. J Clin Epidemiol 2007;60:330-5.
- 4 ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.
- 5 Travers J, Marsh S, Williams M, Weatherall M, Caldwell B, Shirtcliffe P, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: To whom do the results of the trials apply? Thorax 2007;62:219-23.

Abstract

Uijen AA, Mokkink HGA, Bakx JC. The results of clinical trials are often not very useful in general practice. Huisarts Wet 2009;52(4):172-6.

Guidelines for GPs on therapy are, where possible, based on the results of randomised controlled clinical trials. It is, however, questionable whether clinical trials can serve as models for the day-to-day GP practice. Patients involved in trials differ in many ways from patients encountered in the GP's surgery. One of the major differences is that multimorbidity occurs much more frequently in general practice. In each patient with more than one condition the GP must weigh whether the trials referred to in the guideline are an appropriate guide for the choice of treatment. Interactions between various medications can occur, some recommended medications can affect the comorbid condition and the patient's compliance with therapy also plays a role. Research of the effect of treatments therefore should be more often conducted in general practice in comorbid patients and preferably by observational study. Dutch GPs have an enormous amount of crucial information in their electronic medical files, provided that the GPs accurately record all their patient data. The NHG Guidelines for Appropriate File-making with the Electronic Medical Record (richtlijn Adequate Dossiervorming met het Elektronisch Medisch Dossier) offers a framework.

- 6 Mant J, McManus RJ, Hare R. Applicability to primary care of national clinical guidelines on blood pressure lowering for people with stroke: Cross sectional study. BMJ 2006;332:635-7.
- 7 Fortin M, Dionne J, Pinho G, Gignac J, Almirall J, Lapointe L. Randomized controlled trials: Do they have external validity for patients with multiple comorbidities? Ann Fam Med 2006;4:104-8.
- 8 Petersen MK, Andersen KV, Andersen NT, Soballe K. To whom do the results of this trial apply? Acta Orthop 2007;78:12-8.
- 9 Zielhuis GA. Dwalingen in de methodologie XXIV: Problemen bij het generaliseren van gerandomiseerd interventieonderzoek bij geselecteerde patiëntpopulaties. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:1860-4.
- 10 Fahey T. Applying the results of clinical trials to patients in general practice: Perceived problems, strengths, assumptions, and challenges for the future. Br J Gen Pract 1998;48:1173-8.
- 11 Clarke MJ, Stewart LA. Meta-analyses using individual patient data. J Eval Clin Pract 1997;3:207-12.
- 12 Ter Riet G, Knottnerus B. Meta-analyse met gegevens van individuele patiënten: Een utopisch toekomstscenario? Huisarts Wet 2008;51:275-6.
- 13 Van Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, for the STROBE initiative. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. Lancet 2007;370:1453-7.
- 14 Njoo KH, eindredactie. Richtlijn Adequate dossiervorming met het Elektronisch Medisch Dossier. Utrecht: NHG, 2004. http://nhg.artsennet.nl/uri/?uri=AMGATE_6059_104_TICH_R133186761439732, geraadpleegd februari 2009.
- 15 Trends in morbidity in the general practice population, 1967-2007. Eur J Gen Pract 2008;14(suppl 1).