

Hoe zoekt en beoordeelt u medische literatuur?

Aflevering 4: Gebruik van de PICO-methode in de huisartsenpraktijk

Martijn Bakker, Ingrid Riphagen, Ferry Bastiaans, Wim Stalman

Inleiding

Huisartsen nemen dagelijks vele patiëntgebonden beslissingen. Hieraan gaan evenzoveel vragen vooraf. In de literatuur worden getallen genoemd tussen 0,07 tot 1,85 vragen per consult.¹ Zij raadplegen in eerste instantie collega's en gedrukte bronnen, zoals richtlijnen, handboeken en formularia.¹ Toch zoeken zij niet altijd antwoord op hun vraag. Er is niet altijd genoeg tijd voor. Ook vinden huisartsen het vaak moeilijk om een goede zoekvraag te formuleren, of gevonden evidence te interpreteren. In de dagelijkse praktijk doen zich echter continu situaties voor waarbij het van belang is voor die belemmeringen een oplossing te vinden, zoals expliciete leermomenten in de opleiding van aanstaande (huis)artsen en deskundigheidsbevordering van het medisch personeel in de huisartsenpraktijk (FTO, coaching van de praktijkondersteuner, klinische patiëntbesprekingen).

Onderwijs en verbetering van kwaliteit van zorg zijn belangrijke thema's in het kernnetwerk van 17 intensief bij de afdeling Huisartsgeneeskunde van het VU medisch centrum (VUmc) betrokken huisartsen(groeps)praktijken. Hieraan doen 48 huisartsen mee. De Universitaire Huisartsenpraktijk van het VUmc (UHP-VUmc) vervult in het kernnetwerk een centrale rol. Dit kernnetwerk wil tevens een experimentele werkplaats zijn voor de afdeling huisartsgeneeskunde op het gebied van zorginnovatie en vernieuwing in het praktijkgebonden onderwijs en opleiding. Het vormgeven en implementeren van evidence-based klinische besluitvorming hoort daarbij. Daarom hebben wij een stappenplan ontwikkeld dat de (huis)arts(-in-opleiding) en praktijkassistenten erbij helpt om achtereenvolgens een klinische vraag te (her)formuleren, de literatuur systematisch te doorzoeken, de zoekresultaten te beoordelen en een 'praktijkrichtlijn' te formuleren. Het startpunt van elke klinische vraag is het PICO-schema, zoals beschreven door het Centre for Evidence Based Medicine.² PICO staat voor Patiënt/populatie, Intervention, Comparison en Outcome. Dit schema

Auteursgegevens

VU medisch centrum, afdeling Huisartsgeneeskunde, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam: M.C.E.J. Bakker, huisarts; J.F. Bastiaans, huisarts, hoofd Universitaire Huisartsenpraktijk; prof. dr. W.A.B. Stalman, destijds hoofd afdeling Huisartsgeneeskunde; I. Riphagen, medisch informatiespecialist.

Correspondentie: mbakker72@gmail.com

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

dwingt je om goed na te denken over wat je precies wil weten. Ook levert het direct zoektermen op die kunnen worden gebruikt in een van de medische zoekmachines, zoals PubMed. Belangrijk onderdeel is bovendien de uiteindelijke verslaglegging, wat resulteert in het opstellen van een zogenaamde PICO-richtlijn. Het is de bedoeling dat deze richtlijn gevolgd wordt door de huisartsen in de UHP-VUmc en in de toekomst ook door de huisartsen die deel uitmaken van ons kernnetwerk.

Een van de eerste PICO-richtlijnen ging over de behandeling van wratten met vloeibaar stikstof (therapeutische richtlijn). Dit heeft geleid tot een eenduidig beleid in de UHP ten aanzien van wratten, waarbij behandeling met salicylzuur onze voorkeur heeft. Een andere PICO-richtlijn heeft ons ertoe doen besluiten om bij spirometrie altijd een neusklem te gebruiken (diagnostische richtlijn). In onderstaand voorbeeld nemen we stap voor stap de ontwikkeling van een richtlijn door om zo een indruk te geven hoe onze zoektocht naar evidence-based antwoorden verloopt.

Stap 1 Formuleer een PICO

We beginnen met het formuleren van de klinische vraag in PICO-termen. De vraag moeten we zodanig 'smal' formuleren dat een antwoord kan worden gevonden op een vraag rond die ene specifieke patiënt, maar tevens voldoende 'breed' om niet uitsluitend op die ene patiënt van toepassing te zijn. Doorgaans ontstaat een vraag tijdens het spreekuur.

Casus

Een man van 21 jaar heeft van zijn vorige huisarts op eigen verzoek finasteride voorgeschreven gekregen voor een beginnende alopecia androgenetica die ook in zijn familie veel voorkomt. Patiënt had zelf informatie over deze behandeling via internet opgespoord. Zijn vorige huisarts heeft hem het recept zonder bezwaar of kanttekening gegeven. Patiënt vraagt nu een herhaalrecept. Hij is niet op de hoogte van eventuele risico's van een langdurige behandeling.

Wij hebben onze klinische vraag als volgt geformuleerd: Wat is het effect van finasteride (*Interventie*) bij mannen met beginnende alopecia androgenetica (*Patiënt*) op het beloop van vroegtijdige kaalheid en wat betreft de bijwerkingen op korte en lange termijn (*Outcome*) in vergelijking tot placebo (*Comparison*)?

Stap 2 Vul basiskennis aan

Voordat we gaan zoeken naar evidence is het van belang over achtergrondkennis te beschikken, bijvoorbeeld op het gebied van de epidemiologie, etiologie en pathofysiologie. Deze informatie kunnen we doorgaans halen uit een leerboek of naslagwerk.

Achtergrond

Alopecia androgenetica is in sterke mate erfelijk bepaald. Men kan de aanleg voor kaalheid zowel van vaders- als van moederskant 'erven'. Ongeveer 60% van de Nederlandse mannen krijgt op enig moment in zijn leven te maken met alopecia androgenetica. Niet alle haren groeien gelijktijdig en haren kunnen slechts een beperkte tijd groeien. De groeifase van de haar wordt de anagene fase genoemd. Gemiddeld is 85% van de hoofdhuid in de anagene fase. In de katagene fase is de groei gestopt. Alopecia androgenetica betreft een erfelijke gevoeligheid van de haren voor dihydrotestosteron (DHT), een van de mannelijke hormonen. Vooral haren op de kruin blijken bij veel mannen extra gevoelig voor dit hormoon. Bij deze haren veroorzaakt DHT een verkorte anagene groeifase van het haar zodat de haarinplant dunner lijkt (er zijn tenslotte veel haarfollikels in de telogene 'uitval'-fase) en uiteindelijk verschrompeling van de haarwortels. Op dat moment is nieuwe haargroei niet meer mogelijk.

Finasteride is een competitieve 5-alfareductaseremmer die in Nederland nog niet is beoordeeld voor de indicatie alopecia androgenetica. De werking van finasteride berust op intracellulaire remming van 5-alfareductase waardoor de omzetting van testosteron in het meer potente dihydrotestosteron wordt geremd. De werking bij alopecia androgenetica bij mannen berust op remming van dit 5-alfa-reductase in haarfollikels. Finasteride (1 mg) zou met name werkzaam zijn in vroege stadia van alopecia androgenetica. Vaak voorkomende bijwerkingen (1-10%, met name in de eerste 9 maanden van behandeling) zijn: impotentie en verminderde libido, verminderd volume van het ejaculaat en ejaculatiestoornis. Soms, in minder dan 1% van de gevallen, gaat het om hoofdpijn, duizeligheid, diarree, pijn in testes, gynaecomastie, pijnlijke borsten en overgevoelighedsreacties (waaronder zwelling van de lippen en het gezicht), huiduitslag, pruritus of urticaria.

Stap 3 Ontwikkel een zoekstrategie

We gaan nu op zoek naar publicaties die een antwoord geven op onze vraag. Als onze klinische vraag een behandeling betreft en er geen NHG-Standaard of CBO-richtlijn voorhanden is, dan gaan we op zoek naar een systematische review in de Cochrane Library of een 'evidence summary' in Clinical Evidence (BMJ publishing group).

Pas als deze bronnen geen antwoord geven op onze vraag, gaan we met hulp van medische zoekmachines, zoals PubMed, EMBASE of CENTRAL, zoeken naar relevante artikelen. We moeten dan wel bedenken wat voor soort artikel we nodig hebben. In aflevering 1 van deze serie staat beschreven welke artikelen bruikbaar zijn.³ In ons voorbeeld betreft het een vraag over een behande-

ling, dus zoeken we een meta-analyse of, als die niet voorhanden is, een *randomised controlled trial* (RCT).

Over de toepassing van finasteride is vooralsnog geen NHG-Standaard, CBO-richtlijn of Cochrane-review voorhanden en ook Clinical Evidence geeft geen informatie. We moesten dus gaan zoeken naar relevante literatuur met behulp van de genoemde zoekmachines. In een vorige aflevering van deze serie beschreven Schellevis en Van der Horst de toepassing van de belangrijkste functies.⁴

Door onze vraag nauwkeurig in PICO-termen te formuleren, levert dit meer goede zoektermen op. Ook het verzamelen van achtergrondinformatie levert vaak nog nieuwe zoektermen op. In ons voorbeeld zijn we tot het volgende gekomen (*kader Zoektermen*).

Zoektermen (inclusief limits/filters en zoekdatum)

In PubMed (24 maart 2006): (baldness OR alopecia OR pseudopelade) AND (androgenetic OR (male pattern) OR male[MeSH]) AND (finasteride OR propecia) AND (adverse effects[sh] OR (side effect*) OR safety OR (adverse effect*)) AND (Systematic[sb] OR clinical trial[pt] OR cohort studies[MeSH] OR case-control studies[MeSH])

In EMBASE (24 maart 2006): 'Drug search' Finasteride met 'drug link' Adverse-Drug-reaction AND 'Disease search' Male-type-alopecia met 'Disease link' Drug-therapy AND Clinical-study(mtree keyword) NOT Case-report (mtree keyword)

Stap 4 Beoordeel het zoekresultaat

De maker van de PICO-richtlijn gaat nu eerst het zoekresultaat beoordelen en maakt een samenvatting van de relevante artikelen (*kader Zoekresultaten*). Vanuit het oogpunt van transparantie wordt ook deze samenvatting opgenomen in de PICO-richtlijn.

Zoekresultaten (aantallen gevonden/aantallen geselecteerd)

PubMed: 18 publicaties, waarvan 6 relevante RCT's.

Embase: 36 publicaties, maar inhoudelijk geen extra resultaat.

Bevindingen van geselecteerde onderzoeken:

Ten minste 4 maar mogelijk 5¹⁰ van de 6 placebogecontroleerde onderzoeken blijken van dezelfde internationale groep afkomstig: de Finasteride Male Pattern Hair Loss Group.⁵⁻⁸ De onderzoeksgroep wordt gedomineerd door medewerkers van Merck en het hoofdonderzoek heeft een medewerker van Merck zelfs als eerste auteur. Alle onderzoeken (en hun subgroepen) lijken afkomstig uit dezelfde populatie van 1215 mannen (18-76 jaar). Over een periode van 4 jaar onderzocht de groep de effectiviteit van 1 mg finasteride versus placebo in een dubbelblind onderzoek. De uitkomstmaten waren: haartelling (totaal van androgene haren in een afgegrensde regio van 5,1 cm² en de anagene/telogene ratio) en patiëntoordeel. Op alle uitkomstmaten had finasteride een significant beter resultaat. In de finasteridegroep bleef het aantal haren per 5,1 cm² stabiel, terwijl de personen in de placebogroep 170 haren per 5,1 cm² in 4 jaar tijd verloren ($p < 0,001$).

De overige onderzoeken gebruikten uitsluitend minder harde uitkomstmaten, zoals de mening van de onderzoeker en de mening van de patiënt. Alle onderzoeken tonen aan dat finasteride effectief is in het vertragen van haaruitval.

Naar de bijwerkingen is maar in één case-controlonderzoek systematisch onderzoek gedaan, ook door dezelfde onderzoeksgroep.⁹ Het ging hierbij uitsluitend om bijwerkingen met betrekking tot het seksueel functioneren. De controlegroep bestond uit bezoekers van de polikliniek urologie; dit is dus een geselecteerde groep die niet representatief is voor de huisartsenpraktijk. Tussen beide groepen werd naar zeggen van de auteurs geen verschil gevonden – het enige bewijs daarvoor is een grafische weergave van de uitkomsten. De meeste bijwerkingen: erectiele disfunctie, ejaculatiestoornissen en/of verminderd libido, waren van voorbijgaande aard of verdwenen na het staken van de toediening van finasteride. Er zijn geen langetermijngegevens over de (geno)toxiciteit bij mannen, maar dierexperimenteel onderzoek liet geen relevante negatieve effecten zien. Mannen met een genetische 5- α -reductasedeficiëntie, bij wie de vorming van dihydrotestosteron levenslang is onderdrukt, blijken overigens een normale spermatogenese te hebben en krijgen gezonde nakomelingen.

Stap 5 Trek conclusies en stel een richtlijn op

Tijdens een van de tweewekelijkse PICO-bijeenkomsten bespreekt het team de voortgang. Aan de hand van die bespreking formuleert de maker een conclusie en wordt de richtlijn opgesteld.

Conclusie van PICO-groep

De resultaten van de onderzoeken wijzen allemaal in dezelfde richting, maar moeten met de nodige reserves en wellicht zelfs achterdocht worden bekeken. Op waarschijnlijk één na zijn alle trials gebaseerd op dezelfde basispopulatie, beschreven door de dezelfde groep en zijn ze niet vrij van inmenging van de producent van finasteride. Daarnaast is de methodologische kwaliteit van het case-controlonderzoek laag.

Praktijkrichtlijn

Het wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van finasteride is uitermate broos. Er is dus geen reden om mannen met verschijnselen van (vroegtijdige) kaalheid een behandeling met finasteride aan te raden. Wanneer een patiënt toch uitdrukkelijk om behandeling vraagt, moet de huisarts hem uitgebreid voorlichten over de zwakke onderbouwing van de effectiviteit en het tijdelijke karakter van het effect. Na het staken van de behandeling treedt er namelijk alsnog haarverlies op; het kan dus wel nodig zijn om tientallen jaren te blijven behandelen. Ook is waakzaamheid ten aanzien van bijwerkingen geboden. Over bijwerkingen op lange termijn is onvoldoende bekend en dit maakt de toepasbaarheid bij jonge mannen nog dubieuzer.

Deze richtlijn wordt vervolgens in de praktijk gebracht. De relevante artikelen worden opgeslagen in een database met daarin alle publicaties die voor de verschillende PICO-richtlijnen zijn

gebruikt. Het team evalueert jaarlijks de toepassing van de richtlijn.

Tot slot

Van huisartsen wordt verwacht dat zij hun klinische besluitvorming baseren op resultaten van patiëntgebonden onderzoek en steeds minder op *expert opinions*. Wij hebben ervaren dat onze methode een geschikte manier is om bekend te worden met de principes van evidence-based medicine en deze toe te passen in de dagelijkse praktijk. De gestructureerde en gedetailleerde verslaglegging maakt het proces transparant, wat onder meer nuttig is voor de jaarlijkse evaluatie van de richtlijn.

Het voltooien van een PICO-richtlijn blijkt wel een arbeidsintensief proces; het zoeken naar literatuur kan tot twee uur in beslag nemen, het beoordelen daarvan duurt afhankelijk van de hoeveelheid minimaal een uur en de verslaglegging vergt nog een extra één à twee uur. Het lijkt bij uitstek een geschikte methode ter voorbereiding van bijvoorbeeld een FTO of een patiëntenbespreking.

In het stappenplan zal wel meer aandacht moeten komen voor de wijze waarop artikelen moeten worden beoordeeld. Bij alle PICO-richtlijnen was een huisarts betrokken met wetenschappelijke ervaring die dus geoefend was in het kritisch lezen van artikelen. Het is dus nodig om ook dit onderdeel te standaardiseren.

Ten slotte is onze ervaring tot nu toe dat deze werkwijze niet alleen meer kwaliteit oplevert, maar ook inspirerend is en de samenwerking binnen de praktijk bevordert.

Literatuur

- 1 Coumou HCM, Meijman FJ. Hoe zoekt de huisarts literatuurgegevens bij problemen van patiënten? Huisarts Wet 2003;46:359-63.
- 2 Centre for Evidence-Based Medicine. Focusing clinical questions. http://www.cebm.net/focus_quest.asp, geraadpleegd op 26 oktober 2006.
- 3 Schellevis FG, Van der Horst HE. Hoe zoekt en beoordeelt u medische literatuur? Aflevering 1: Bewijskracht van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Huisarts Wet 2006;49:498-500.
- 4 Schellevis FG, Van der Horst HE. Hoe zoekt en beoordeelt u medische literatuur? Aflevering 2: De naald in de hooiberg zoeken. Huisarts Wet 2006;49:554-6.
- 5 Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. Long-term (5-year) multinational experience with finasteride 1 mg in the treatment of men with androgenetic alopecia. Eur J Dermatol 2002;12:38-49.
- 6 Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, DeVillez R, Bergfeld W, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. J Am Acad Dermatol 1998;39:578-89.
- 7 Van Neste D, Fuh V, Sanchez-Pedreno P, Lopez-Bran E, Wolff H, Whiting D, et al. Finasteride increases anagen hair in men with androgenetic alopecia. Br J Dermatol 2000;143:804-10.
- 8 Whiting DA, Olsen EA, Savin R, Halper L, Rodgers A, Wang L, et al. Efficacy and tolerability of finasteride 1 mg in men aged 41 to 60 years with male pattern hair loss. Eur J Dermatol 2003;13:150-60.
- 9 Tosti A, Piracinni BM, Soli M. Evaluation of sexual function in subjects taking finasteride for the treatment of androgenic alopecia. J Acad Dermatol Venereol 2001;15:418-21.
- 10 Brenner S, Matz H. Improvement in androgenetic alopecia in 53-76-year-old men using oral finasteride. Int J Dermatol 1999;38:928-30.