

5. LITERATUURONDERZOEK

In dit hoofdstuk wordt niet alleen het zoeken naar literatuur besproken. Ook het selecteren, beoordelen en samenvatten van de literatuur in evidence tabellen komt aan de orde.

5.1 Zoeken van literatuur

Na het vaststellen van de uitgangsvragen volgt het zoeken in de wetenschappelijke literatuur naar het beste beschikbare bewijsmateriaal dat een antwoord geeft per uitgangsvraag.

In het kader van richtlijnontwikkeling wordt systematisch gezocht naar literatuur.

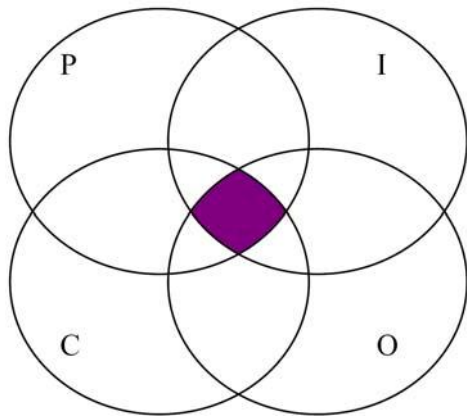
- Als eerste wordt gekeken of er kwalitatief goede gesynthetiseerde evidence bestaat (richtlijnen, 'Clinical Evidence' (internationale bron voor gesynthetiseerde evidence voor effectieve gezondheidszorg) en systematische reviews (Cochrane Library)) die de uitgangsvraag kan beantwoorden.
 - o Van de gevonden richtlijnen wordt de kwaliteit en bruikbaarheid beoordeeld (met behulp van AGREE, zie www.agreecollaboration.org). In enkele gevallen kan de werkgroep besluiten de hele richtlijn over te nemen. Deze moet dan wel aangepast worden naar de Nederlandse situatie. Dit heet adaptatie. Voor meer informatie over de methodiek van adaptatie wordt verwezen naar ADAPTE. Zie hiervoor www.adapte.org. Richtlijnen worden niet geclassificeerd volgens de mate van bewijs.
 - o Daarnaast speelt het tijdsvenster een rol. Vaak is actualisatie van de gevonden evidence nodig.
- Ten tweede: Voor uitgangsvragen waarbij gesynthetiseerde evidence geen kwalitatief goed en up-to-date antwoord geeft wordt gezocht naar primaire literatuur. Hiervoor wordt de PICO-methodiek gebruikt (zie [paragraaf 5.1.1](#)) De literatuurzoekacties worden uitgevoerd in verschillende databases. Er wordt in ieder geval gezocht in Medline. Afhankelijk van het onderwerp worden meestal nog andere databases geraadpleegd (bijvoorbeeld Embase om zoekacties sensitiever te maken, Cinahl voor paramedische onderwerpen en Psycinfo voor psychologische en psychiatrische onderwerpen). Zie [bijlage E](#) voor een overzicht van de beschikbaarheid van verschillende evidencebronnen.

Het CBO voert de literatuurzoekactie uit in samenwerking met de verantwoordelijke werkgroepleden per uitgangsvraag. Het CBO benadert deze werkgroepleden voor input bij de literatuurzoekactie. Hierbij kan gedacht worden aan bekende relevante referenties en het formuleren van PICO-zoekvragen. De ervaring heeft geleerd dat het zoeken van de juiste literatuur optimaal gaat wanneer werkgroepleden op het CBO aanwezig zijn als de informatiespecialist van het CBO de zoekopdracht uitvoert. Op deze manier worden alle deelaspecten die voor de beantwoording van de uitgangsvraag relevant zijn, specifiek opgezocht. Dit is voor het werkgroeplid van belang voor het zo goed en efficiënt mogelijk formuleren van de aanbeveling. De zoekacties kunnen voorbereid worden met behulp van een van de literatuurzoekformulieren (zie [bijlage D](#)). Vanwege gewenste precisie en reproduceerbaarheid van zoekacties maakt het CBO gebruik van het Medline interface geleverd door Ovid (SP), in tegenstelling tot het vrij verkrijgbare PubMed.

Er wordt geen volledigheid nagestreefd vanwege de beperkte tijd en middelen.

5.1.1. PICO-methode

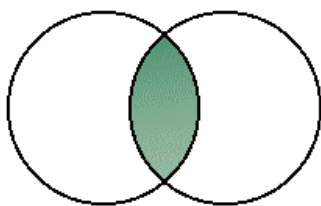
De cirkels met daarin de letters P, I, C en O moeten worden gezien als verzamelingen van gevonden literatuur. Door deze verzamelingen te combineren blijft de juiste literatuur (= gearceerde gebied in de figuur) over. Combinaties kunnen worden gemaakt met zogenaamde Boolean's.



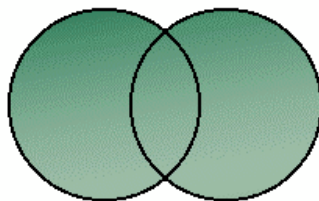
P = patiëntenpopulatie
I = interventie of diagnostische test
C = controle interventie
(bijvoorbeeld placebo of andere interventie) of referentietest (het liefst de gouden standaard)
O = outcome

Gearceerde gebied= het resultaat van de literatuurzoekactie: P and I and C and O.

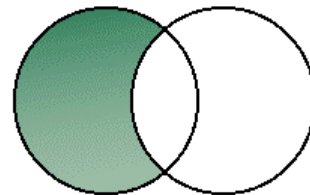
Boolean's



AND



OR



NOT

Essentieel is de controle van de patiëntenpopulatie (P) voordat de zoekacties starten, omdat anders bepaalde deelaspecten gemist kunnen worden. Het is van belang dat de werkgroepleden input leveren voor deze vraagonderdelen, omdat zij over de juiste inhoudelijke expertise beschikken. Hierbij kan gedacht worden aan diverse benamingen van het ziektebeeld, evt. voorstadia, veel voorkomende comorbiditeit en complicaties.

In het algemeen wordt plenair afgesproken vanaf welk jaartal wordt gezocht en tot welke datum wordt gezocht (zie voor een checklist [bijlage B](#)).

5.2 Selecteren van de literatuur

Op basis van de titels en abstracts van de artikelen die als resultaat uit de zoekactie zijn verkregen, wordt door de adviseur een selectie van potentieel relevante literatuur voorgesteld. Dit wordt gedaan aan de hand van selectiecriteria als type onderzoek, studieomvang, duur van de follow-up, uitkomstmaten en leeftijd van de studiepopulatie. Het is van groot belang dat deze criteria goed worden gedocumenteerd zodat het proces zo transparant mogelijk wordt weergegeven. Ook het vermelden van de redenen van exclusie per artikel verhoogt de transparantie.

Het kan voorkomen dat de zoekactie niet het gewenste resultaat oplevert. Bijvoorbeeld doordat er te specifiek gezocht (met weinig hits) is of dat de search juist heel veel artikelen oplevert (sensitieve zoekactie met veel ruis). In dat geval is het nodig de zoekstrategie aan te passen en opnieuw uit te voeren. Een zoekactie is dus veelal een iteratief proces. De definitieve selectie wordt in overleg met de werkgroepleden vastgesteld. Van deze selectie worden de artikelen full-text opgevraagd. Op basis van de full-text artikelen kan een tweede selectie plaatsvinden.

Ongepubliceerde studies worden, net als congresverslagen, niet meegenomen als onderbouwing voor een aanbeveling. De reden hiervoor is dat een dergelijk onderzoek niet door 'peers' is beoordeeld en het veld nog niet op het artikel heeft kunnen reageren.

Soms verschijnt een nieuwe studie na de afgesproken einddatum van de literatuursearch. Wanneer de hele werkgroep van mening is dat dit artikel toch meegenomen zou moeten worden, dan dient van deze uitzondering expliciet melding te worden gemaakt in de richtlijn.

BIJLAGE E. OVERZICHT EVIDENCE BRONNEN

Databases

Medline/PubMed

Grootste bibliografische database op biomedisch gebied, vanaf 1950:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

Cochrane Library

Relevante evidence-based bron, met als belangrijkste onderdelen:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)
- Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)
- Health Technology Assessment Database

Voor toegang tot de Cochrane Library is een abonnement nodig.

Zoekmachine voor meerdere bronnen in één zoekactie

Trip database

De TRIP Database is een gratis doorzoekbaar databestand waarbij met één zoekactie meer dan 70 Evidence-Based-Medicine-bronnen tegelijkertijd worden doorzocht, waaronder peer reviewed tijdschriften. TRIP staat voor Turning Research into Practice:

www.tripdatabase.com

Richtlijnen

Databases met richtlijnen

- Nederlandstalige richtlijnen via artsennet: <http://www.artsennet.nl/agz/2/>
- National Guideline Clearinghouse, richtlijnen database met voornamelijk Amerikaanse evidence-based richtlijnen van hoge kwaliteit. Bevat meer dan 2000 richtlijnen: <http://www.guideline.gov/>
- Guidelines International Network (G-I-N), website van internationale richtlijnenorganisatie, met (niet vrij toegankelijke) database, alleen toegankelijk voor leden, met richtlijnen en evidence rapporten in diverse talen. Bevat meer dan 4000 richtlijnen en richtlijnen in ontwikkeling: <http://www.g-i-n.net/>

Richtlijnsites

- Richtlijnen UK via National Institute of Clinical Excellence (NICE): <http://www.nice.org.uk/> en Scottish Intercollegiate Network (SIGN): <http://www.sign.ac.uk>
- Richtlijnen Australië: National Health and Medical Research Council: <http://www7.health.gov.au/nhmrc/search/index.htm>
- Richtlijnen Nieuw Zeeland: New Zealand Guidelines Group: <http://www.nzgg.org.nz>

Bijlage D. Literatuurzoekformulieren

Voor het systematisch zoeken naar de juiste literatuur om de uitgangsvraag te beantwoorden, is het belangrijk dat de zoekvraag wordt opgebouwd door verschillende onderdelen te specificeren. Er is een algemeen formulier ontwikkeld en per domein is een formulier beschikbaar waarmee de vraag verder gespecificeerd kan worden.

Literatuurzoekformulier Algemeen
Formulier toelichting Therapie
Formulier toelichting Diagnose
Formulier toelichting Prognose
Formulier toelichting Etiologie of bijwerkingen
Formulier toelichting Overige onderwerpen

Literatuurzoekformulier Algemeen

Richtlijn:		vraagnummer		
Vraag als zin geformuleerd:				
Relevante referenties:				
1.				
2.				
Population	Demografie	Studie typen	Dates	Databases
trefwoorden	Diversiteit † All † Adults only † Children only Age range: Sex: b c Ethnic group: Child age=	† SRs † RCTs † C/C Studies † Obs Studies † Cases † Other † Diagnostic	† All years † 1966- † 1980- † 1995- † 1999- † anders nl	† Medline † Cochrane en bij extra database voorkeur voor † Embase † CINAHL † PsycInfo
Intervention			Vergelijking : Comparison	
† Diagnose † Therapie † Prognosis † Etiologie † Anders Termen voor beschrijving van deze interventie				
Exclusies:			Outcome	
Speciale opmerkingen:				

Toelichting therapie

PICO vraagformulering: PICO vraagformulering: (nodig zijn de onderdelen P, I en O)

P (vastgesteld in werkgroep, hier eventueel een extra detail noemen)

I

O

Details over therapie (=onderdeel "I" van de PICO formulering):

N.B. Bij geneesmiddelen duidelijk aangeven als de effecten van **twee speciale** geneesmiddelen met elkaar vergeleken moeten worden (= "C" van PICO formulering).

Relevant	Soort therapie	specifiek(e) naam/namen
ف	Geneesmiddelen (drug therapy)	1. 2. 3. 4. 5.
ف	Chirurgie	1. 2. 3. 4. 5.
ف	Dieet therapie	1. 2. 3. 4. 5.
ف	Psychologische interventies	1. 2. 3. 4. 5.
ف	Fysiotherapie/ergotherapie/verpleging	
ف	Anders nl	

Details voor Outcome Therapie, hoe is effect van de therapie te meten

		Toelichting
ف	Overleving, overall survival	
ف	Disease free survival	
ف	Recurrence	
ف	Exacerbation	

ق	Specifieke klacht (b.v. hoesten, moeheid)	
ق	Kwaliteit van leven	
ق	Pijn	
ق	Psychologisch welzijn	
ق	Activiteiten van het dagelijks leven	
ق	Severity of illness	
ق	Specifieke ziekte index	
ق	Ziekteprogressie	
ق	Comorbiditeit	
ق	Anders	

Formulier toelichting diagnose

Details over diagnostiek (=onderdeel "I" van de PICO formulering):

Kruis aan welk type diagnostisch onderzoek van belang is en noem details

Relevant	Soort diagnose	Wat wordt onderzocht, (lichamelijke klacht, functionele afwijking, b.v. groei achterstand, ondervoeding)	Naam relevante test/specifiek onderzoek
☐	Lichamelijk onderzoek		
☐	Diagnostic imaging (oa. Echografie)		
☐	Diagnostic techniques surgical (o.a. biopsie)		
☐	Clinical laboratory techniques (oa. bloed-onderzoek, cytologisch, histologisch onderzoek)		
☐	Biological Markers		
☐	Genotypering/Pharmacogenetics		
☐	overig		

Outcome

Diagnose, wat is het doel van de test?

		Toelichting
☐	Voorspellende waarde test	
☐	Vaststelling afwijkende waarde	
☐	Exacerbation	
☐	Pijn	
☐	Psychologisch welzijn	
☐	Severity of illness	
☐	Meting t.o.v. Specifieke ziekteindex	
☐	Ziekteprogressie	
☐	Comorbiditeit	
☐	Anders	

Toelichting prognose

PICO vraagformulering: (nodig zijn de onderdelen P en O)

P (vastgesteld in werkgroep, hier eventueel een extra detail noemen)

O

Aanvullende zoektermen:

Details voor Outcome bij Prognose

		Toelichting
ف	Overleving, overall survival	
ف	Disease free survival	
ف	Recurrence	
ف	Exacerbation	
ف	Kwaliteit van leven	
ف	Pijn	
ف	Incidentie	
ف	Activiteiten van het dagelijks leven	
ف	Severity of illness	
ف	Specifieke ziekte index	
ف	Ziekteprogressie	
ف	Comorbiditeit	
ف	Anders	

Formulier toelichting etiologie/bijwerkingen

PICO vraagformulering: (nodig zijn vooral de onderdelen P en O)

P (vastgesteld in werkgroep, hier eventueel een extra detail noemen)

O

Details voor Outcome bij Etiologie/Bijwerkingen

		Toelichting
ف	Overleving, overall survival	
ف	Risico/risico preventie/profylaxe	
ف	Complicaties	
ف	Kwaliteit van leven	
ف	Pijn	
ف	Psychologisch welzijn	
ف	Activiteiten van het dagelijks leven	
ف	Ziekteprogressie	
ف	Comorbiditeit	
ف	Anders	

Formulier toelichting overige onderwerpen b.v. organisatorische zaken

PICO vraagformulering: (nodig zijn de onderdelen P en O)

P (vastgesteld in werkgroep, hier eventueel een extra detail noemen)

O

Aanvullende zoektermen:

Details voor Outcome van de zoekvraag

		Toelichting
ف	Verwijsdrempel eerste-tweede lijn	
ف	Voorlichting	
ف	Management/organisatie	
ف	Kosten	
ف	Patientvoorkeur	
ف	Patientgerichtheid	
ف	Welke specialist	
ف	Rol verpleging	
ف	Anders	

BIJLAGE B. CHECKLISTS

Voor verschillende stappen in het proces van richtlijnontwikkeling worden criteria gebruikt om bijvoorbeeld een selectie uit te voeren of een prioritering aan te brengen. In deze bijlage staan verschillende van deze criteria overzichtelijk bijeengebracht in checklists.

Checklist prioritering van uitgangsvragen

- Is een richtlijn de beste optie om deze uitgangsvraag op te lossen of zijn andere maatregelen beter, bijvoorbeeld indicatoren, voorlichting, lokale werkafspraken of wetgeving
- Is er een probleem dat opgelost kan worden door de aanbeveling als antwoord op de uitgangsvraag? Waar in deze lijst probleem staat, kan bedoeld worden een medisch inhoudelijk of organisatorisch probleem.
- Zijn er controverses/verschillen in aanpak van/voor dit probleem?
- Zijn er wetenschappelijke bewijzen betreffende (verschillende?) oplossingen voor het probleem?
- Is het probleem 'veranderbaar'? Kan een eventueel geformuleerde oplossing voor het probleem ingevoerd (geïmplementeerd) worden in de praktijk. (Zijn daarvoor (niet teveel) belemmeringen?)
- Is het probleem in zekere mate 'prevalent en of ernstig'? (bijv: veel voorkomend; geldverslindend; zeer (kwaliteit van) leven(s)bedreigend)
- Prioriteren: Kan deze uitgangsvraag beantwoord worden met de bestaande menskracht in de werkgroep en binnen het beschikbare budget?
- Heeft de uitgangsvraag draagvlak in de (hele) werkgroep?

Checklist plenaire afspraken literatuursearch

Vaak is er een voorstel voor de literatuursearch. De werkgroep kan aan de hand van deze checklist bepalen of aanvullende criteria wenselijk zijn.

- Databases
 - Cochrane database
 - Medline
 - Embase
 - Cinahl
 - Psycinfo
 -
 -
- Search in principe vanaf:.....(mnd/jr)
- Search in principe tot:..... (mnd/jr)
- Talen
 - Nederlands
 - Engels
 - Duits
 - Frans
 -
 -
- Definitie patiëntenpopulatie (P) =(medisch inhoudelijk)
Eventuele aandachtspunten t.a.v. de patiëntenpopulatie in relatie met diversiteit:
 - Alleen volwassenen
 - Alleen kinderenLeeftijd:
Geslacht: man/vrouw
Ethnische achtergrond (omschrijven):
 - Geen beperkingen
- Keuze uitkomstmaten (O):
.....
- Diagnostisch onderzoek: Definitie gouden standaard (C) :
.....

Checklist literatuurselectiecriteria (bijvoorbeeld per subgroep of uitgangsvraag)

Past de studie inhoudelijk bij de uitgangsvraag:

Studieomvang: aantal patiënten:.....

Leeftijd van de studiepopulatie:

Duur van de follow-up:

Uitkomstmaten (O):

.....

Studiedesign(s):

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Checklist overige overwegingen

De stap van conclusie naar aanbeveling wordt apart gedocumenteerd onder het kopje 'overige overwegingen'. De overige overwegingen leiden samen met de beschikbare evidence tot de aanbevelingen in de richtlijn. De overige overwegingen zijn in te delen in een tiental domeinen. Hieronder worden de overwegingen genoemd welke in reeds gepubliceerde richtlijnen staan vermeld.

1. Klinische relevantie (Hierbij kan enige overlap optreden met de paragraaf 'wetenschappelijk bewijs')
 - Klinische relevantie
 - Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie
 - Consistentie van het beschikbare bewijs uit de verschillende studies
 - Relatief voordeel van de interventie t.o.v. andere interventies
 - Generaliseerbaarheid

2. Veiligheid
 - Bijwerkingen
 - Risico's of complicaties op korte termijn
 - Risico's of complicaties op lange termijn

3. Patiëntenperspectief
 - De behoefte en verwachtingen van de patiënt
 - De voorkeuren van de patiënt
 - De te verwachte compliance
 - De te verwachte tevredenheid over de uitkomst van de interventie
 - De toegankelijkheid tot de zorginterventie
 - De wet- en regelgeving die betrekking hebben op de patiënt

4. Professioneel perspectief
 - De risico's die de professional loopt bij het toepassen van de interventie
 - De tijdbesparing of het verlies aan tijd door het invoeren van de interventie
 - (De klinische autonomie)
 - (De bereidheid tot het toepassen van nieuwe kennis en vaardigheden)
 - (De attitude, normen en waarden van de professional)
 - (De (organisatie)cultuur van de (verschillende) professional(s))
5. Beschikbaarheid van voorzieningen
 - Voorzieningen beschikbaar in Nederland
 - De (benodigde) ervaring en deskundigheid van professionals
6. Kosten(effectiviteit)
7. Zorgorganisatie
 - De wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden
 - De grootte van de verandering in de organisatie/zorgproces
 - De infrastructuur voor implementatie
 - (Vergoeding door zorgverzekeraars)
 - (De politieke en strategische consequenties)
8. Juridische consequenties
 - De wet- en regelgeving die betrekking heeft op de professional
 - Specifieke wet -en regelgeving voor de besproken interventie(s)
 - (Juridische consequenties van het al dan niet naleven van de richtlijn)
9. Ethische overwegingen
10. (Industriële belangen)
 - Commerciële belangen bij het toepassen van de interventie