

4.6 Systematische reviews van interventieonderzoek

W.J.J. Assendelft, R.J.P.M. Scholten en L.M. Bouter

4.6.1 INLEIDING

Een systematische review gaat uit van een expliciete vraagstelling, een zorgvuldige zoekstrategie, een beoordeling van de kwaliteit van de onderzoeken, alsmede een transparante presentatie van de resultaten. In het afgelopen decennium is de aard van een overzichtsartikel (review) ingrijpend gewijzigd. De plaats van verhalende ('narratieve') literatuuroverzichten is ingenomen door systematische reviews. De voordelen van een systematische review zijn duidelijk: het proces is transparant, valide en reproduceerbaar. Naast een kwalitatieve samenvatting kan tevens een kwantitatieve samenvatting (statistische pooling of meta-analyse) onderdeel zijn van een systematische review. Dit getalsmatig combineren van gegevens uit verschillende onderzoeken vergroot de mogelijkheid om tot een nauwkeurige schatting van het effect te komen en om op statistische gronden subgroepen die gevoeliger zijn voor een interventie te kunnen onderscheiden. Omdat de systematische review op valide wijze de resultaten uit verschillende onderzoeken samenvat, wordt deze, indien het een review van randomised controlled trials (RCTs) betreft, in de hiërarchie van klinisch bewijs op de hoogste plaats gezet (zie hoofdstuk 6). Systematische reviews van niet-gerandomiseerde cohortonderzoeken en van patiëntcontroleonderzoeken bevinden zich op een lager niveau van bewijs. Men moet zich echter realiseren dat voor veel onderwerpen en interventies RCTs simpelweg ontbreken of onmogelijk zijn. Het zou onethisch zijn nog een gerandomiseerd onderzoek naar postexpositieprofy-laxe bij HIV uit te voeren, terwijl aan de hand van retrospectief onderzoek reeds bekend is dat de risicoreductie van direct toegediend zidovudine 79% is. Ten slotte zijn ook systematische reviews gevoelig voor bias, zelfs als deze op RCTs zijn gebaseerd.

Een systematische review is voor de behandelaar dus een efficiënte manier om snel een valide inzicht in het antwoord op een klinische vraag te krijgen. Om reden van overzichtelijkheid wordt in deze paragraaf slechts de systematische review van RCTs besproken, al zijn veel van de aanbevelingen ook op systematische reviews van niet-RCTs van toepassing. In paragraaf 4.7 wordt de systematische review van diagnostische onderzoeken besproken.

4.6.2 OPBOUW VAN SYSTEMATISCHE REVIEWS

Voor de beoordeling van de methodologische kwaliteit van een systematische review is het belangrijk alle relevante onderdelen van een review goed te begrijpen.

Vraagstelling. Een systematische review moet uitgaan van een expliciete klinische vraagstelling (zie hoofdstuk 2). De noodzakelijke ingrediënten van een dergelijke vraag zijn: de patiëntencategorie, de interventie, de controle-interventie, de uitkomst en eventueel ook de gewenste follow-up-duur. Vaak wordt het Engelse acroniem PICO gebruikt: patients, intervention, control, outcome. Een voorbeeld van een vraagstelling is: wat is bij patiënten met een acute, subacute of chronische tenniselleboog (patients) de effectiviteit, uitgedrukt in mate van ervaren herstel (outcome), van corticosteroidinjectionen (intervention) ten opzichte van een placebo of afwachtend beleid (control)? Bij deze vraag is gekozen voor ervaren herstel als uitkomst en bijvoorbeeld niet voor pijn, hoewel deze uitkomst ook in een systematische review had kunnen worden opgenomen.

Zoekactie. Uitgaande van de vraagstelling dient op gestructureerde wijze uitgebreid in de internationale literatuur te zijn gezocht. Een minimumvereiste hiervoor is een zoekactie in de elektronische databases MEDLINE, EMBASE (zie hoofdstuk 3) en voor recentere systematische reviews het Cochrane Controlled Trial-register (met meer dan 250 000 referenties van trials), en controle van de referenties van de verzamelde artikelen. Optionele aanvullende zoekacties zijn: (gespecialiseerde) trial-registers, gedrukte indexen, het aanschrijven van experts en fabrikanten en het handmatig doorzoeken van tijdschriften.

Selectie. De selectie van de in de systematische review te includeren artikelen moet bij voorkeur door ten minste twee reviewers aan de hand van expliciete in- en exclusiecriteria onafhankelijk van elkaar zijn uitgevoerd. In veel reviews wordt de inclusie beperkt tot publicaties in de talen die de reviewers zelf machtig zijn (meestal het Engels). Systematische reviews met taalrestricties worden echter als minder valide beschouwd.

Kwaliteitsbeoordeling. De validiteit van de aanbevelingen in een systematische review hangt sterk af van de kwaliteit van de oorspronkelijke RCTs. Er is een veelheid aan kwaliteitsbeoordelingslijsten beschikbaar. Slechts van een klein aantal interne validiteitsitems staat vast dat deze tot vertekening kunnen leiden: blinding van de randomisatie en blinding van patiënten en behandelaars. Een in de systematische review gebruikte kwaliteitsbeoordelingslijst dient dus ten minste deze items te bevatten. Van de overige items, zoals mate van uitval, is niet overtuigend empirisch aangetoond dat ze een vertekende invloed kunnen hebben. Net als de selectie dient de kwaliteitsbeoordeling in de systematische review door ten minste twee reviewers onafhankelijk van elkaar te zijn uitgevoerd.

Presentatie van gegevens. In een systematische review dienen de gegevens die direct bij de vraagstelling aansluiten op overzichtelijke wijze te worden gepresenteerd. De gegevens uit de oorspronkelijke RCTs worden in een voor alle RCTs identieke associatiemaat uitgedrukt. In een systematische review wordt dus geen genoegen genomen met de mededeling dat een gevonden verschil in een RCT al dan niet statistisch significant is. Voor

dichotom
gedrukt i
reductie (

BI), voor
gestanda
bij voork
schieden
Com
worden d
gaard sta
deze ond
ken naar
geniteit).
statistisc
wordt ee
seerd is
precisie
kleine ef
van een
placebo
maander

Pool
veelvuldi
review. N
sche soft
zoek wor
ken zowe
kaar gev
heteroge
patiënte
4.9). De
de clinic
nische h
doende v
den zijn.

Stat
derzoeke
lopen, sy
teit kan
heteroge
drukt in
drukt in
wachte)
rogenite

n expliciete diënten van de controle-duur. Vaak on, control, iënten met effectiviteit, oïdinjecties d (control)? ijvoorbeeld review had

eerde wijze minimum- MEDLINE, eviews het renties van 1. Optione- edrukte in- natig door-

ideren arti- e hand van uitgevoerd. alen die de eviews met

n systema- lijke RCTS. Slechts van rtekening 1 patiënten teitsbeoor- de overige etoond dat e dient de in- ste twee

n de gege- te wijze te worden in systema- deling dat at is. Voor

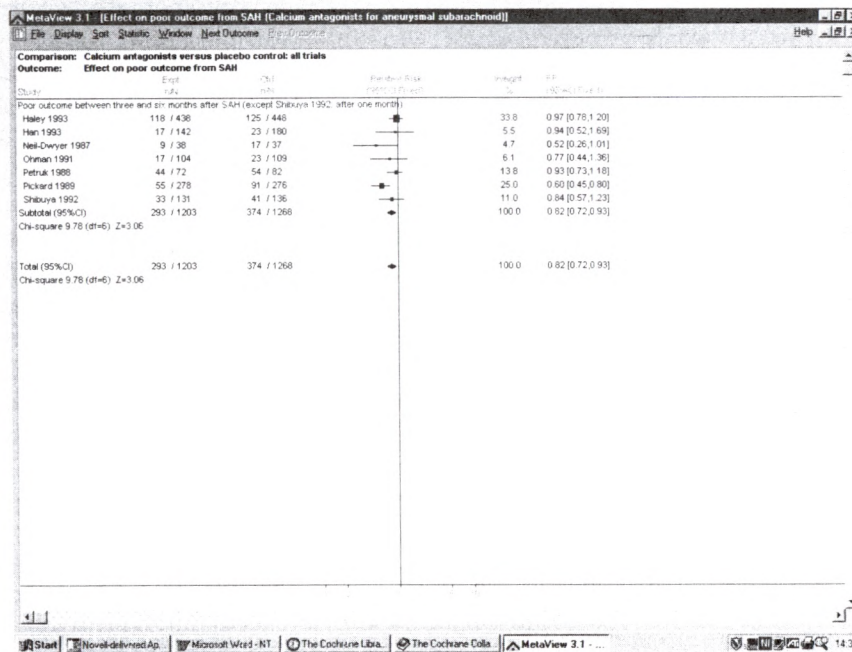
dichotome uitkomstmaten (bijv. wel/niet genezen) wordt de associatie uitgedrukt in de odds-ratio (OR), het relatieve risico (RR) of de absolute risicoreductie (ARR) met het bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI), voor continue variabelen (bijv. opnameduur in dagen) in een al dan niet gestandaardiseerde verschilscore met 95%-BI. Ook de data-extractie moet bij voorkeur door ten minste twee reviewers onafhankelijk van elkaar geschieden.

Combineren van resultaten. In de meta-analyse of statistische pooling worden de gegevens die in het kader van een systematische review zijn vergaard statistisch samengevoegd om te komen tot een schatting van het in deze onderzoeken bestudeerde effect. Daarnaast wordt natuurlijk ook gekeken naar eventuele verschillen tussen de onderzoeken onderling (heterogeniteit). Voor het combineren van effectschattingen ('pooling') zijn diverse statistische technieken beschikbaar. Met behulp van statistische pooling wordt een schatting van het effect van een interventie verkregen, die gebaseerd is op het grootst mogelijke aantal patiënten, waardoor een maximale precisie wordt verkregen (smalle betrouwbaarheidsintervallen), zodat ook kleine effecten gedetecteerd kunnen worden. Figuur 4.8 is een voorbeeld van een meta-analyse naar de effectiviteit van calciumantagonisten versus placebo bij een subarachnoïdale bloeding, met ongunstige afloop na zes maanden (invaliditeit of overlijden) als uitkomst.

Pooling is het meest in het oog springende, maar tegelijkertijd ook een veelvuldig verkeerd begrepen en misbruikt onderdeel van een systematische review. Net als bij de analyse van gegevens binnen een RCT zullen statistische softwarepakketten braaf hun werk doen indien de gegevens per onderzoek worden ingevoerd. Voorwaarde voor pooling is echter dat de onderzoeken zowel klinisch als statistisch voldoende gelijk (homogeen) zijn om bij elkaar gevoegd te mogen worden. Is dat niet het geval, dan spreekt men van heterogeniteit. Er is sprake van klinische heterogeniteit als de interventies, patiënten of de uitkomstmaten niet voldoende vergelijkbaar zijn (figuur 4.9). De beoordeling van klinische homogeniteit is bij uitstek een zaak voor de clinicus. Hiervoor zijn geen goede beoordelingscriteria beschikbaar. Klinische heterogeniteit kan worden voorkomen door vooraf (a priori) voldoende vergelijkbare subgroepen te definiëren. Indien deze niet voorhanden zijn, moet worden afgezien van pooling.

Statistische heterogeniteit. Indien de *resultaten* van de verschillende onderzoeken ondanks de aanname van klinische homogeniteit (sterk) uiteenlopen, spreekt men van statistische heterogeniteit. Statistische heterogeniteit kan berusten op een ongelukkige keuze van het type associatiemaat (de heterogeniteit bestaat bijvoorbeeld wel wanneer de resultaten worden uitgedrukt in een absolute risicoreductie, maar niet wanneer ze worden uitgedrukt in relatief risico of odds-ratio, of vice versa), daadwerkelijke (onverwachte) verschillen tussen de onderzoeken (onverwachte klinische heterogeniteit), of verschillen in methodologische kwaliteit tussen onderzoeken.

Figuur 4.8 Voorbeeld uit de Cochrane Database of Systematic Reviews van een meta-analyse. Calciumantagonisten versus placebo bij een subarachnoidale bloeding (subarachnoidal hemorrhage (SAH)), met als uitkomst ongunstige afloop (invaliditeit of overlijden) na zes maanden (bron: Feigin e.a., 2000). Ieder horizontaal lijntje geeft de uitkomst weer van een onderzoek, waarbij het lijntje het 95%-betrouwbaarheidsinterval aangeeft. Het vierkantje in het midden van de lijn geeft de puntschatter van het relatieve risico (RR). Aan elk onderzoek is een gewicht gegeven, dat omgekeerd evenredig is met de variantie: hoe groter het onderzoek, des te kleiner de variantie en derhalve des te groter het gewicht. Het gewicht van het onderzoek staat onder 'weight' en is ook af te lezen aan de grootte van het bij het onderzoek behorende blokje. De ruit is het gecombineerde (statistisch gepoolde) resultaat van de zeven onderzoeken. De verticale lijn geeft een RR van 1 aan. Resultaten die links van de verticale lijn liggen wijzen hier op een gunstig effect van de onderzochte therapie ten opzichte van de referentiegroep. Calciumantagonisten blijken volgens deze meta-analyse bij een subarachnoidale bloeding effectiever dan een placebo: het RR is 0,82 en 95%-BI (0,72-0,93) sluit de neutrale waarde 1 uit. De kans op een slechte uitkomst (relatieve risicoreductie) neemt dus af met 0,18 (18%).



Figuur 4.9 Analyse van een thematische meta-analyse van de literatuur over de effectiviteit van calciumantagonisten bij een subarachnoidale bloeding. RR: relatief risico.

relevantie
homo
ja
pooler
subgroep

ontkennen
fixed-effects
model

eigenlijk de b
ken te onder
geen sprake v
helaas niet te

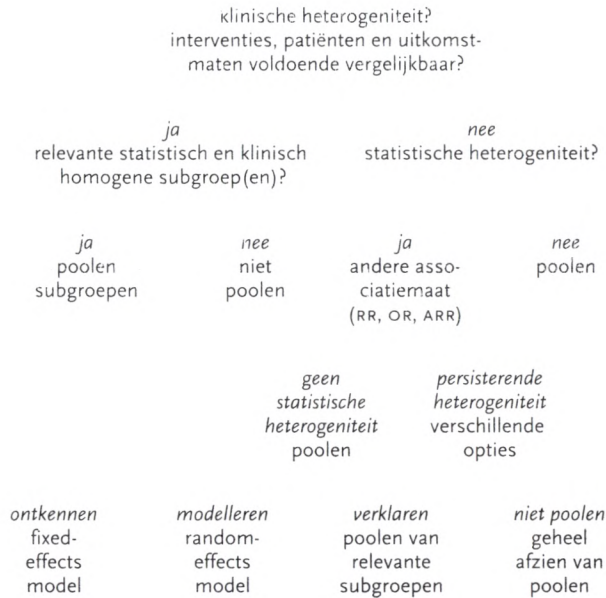
Bij statist
associatiema
lute risicore
staan, zijn er
modelleren, v
rogeniteit kan
passen (toepa
fixed-effect m
te smal betrou
na) en dat de
van het zogen
schillen tusse
fects model m
variatie tusse
baarheidsinte
significante r
rogeniteit trac

De inschatting van statistische homogeniteit is lastig. Hiervoor bestaat weliswaar een toets, maar deze is af te raden vanwege het gebrek aan onderscheidingsvermogen (grote kans op een zogenoemde type-II-fout, ofwel het ten onrechte concluderen dat er geen verschil is tussen de onderzoeken). Een visuele inspectie van de mate van overlap van de betrouwbaarheidsintervallen van de effectschattingen in de afzonderlijke onderzoeken is

en meta-analyse.
ding (sub-
groep (invaliditeit

. waarbij het lijn-
het midden van
onderzoek is een
groter het onder-
ht. Het gewicht
grootte van het
statistisch gepool-
RR van 1 aan.
gunstig effect van
umantagonisten
g effectiever dan
le waarde 1 uit.
is af met 0,18

Figuur 4.9 Analyse van heterogeniteit in de resultaten van individuele onderzoeken in een systematische review.
RR: relatief risico; OR: odds-ratio; ARR: absolute risicoreductie (bron: Lau e.a., 1997).



eigenlijk de beste manier om statistische heterogeniteit tussen onderzoeken te onderzoeken. Overlappen deze intervallen 'voldoende', dan is er geen sprake van statistische heterogeniteit. Formele criteria hiervoor zijn helaas niet te geven.

Bij statistische heterogeniteit kan eerst getracht worden een ander type associatiemaat te gebruiken: relatief risico of odds-ratio in plaats van absolute risicoreductie of andersom. Indien statistische heterogeniteit blijft bestaan, zijn er meer opties: men kan de heterogeniteit ontkennen (negeren), modelleren, verklaren of geheel afzien van pooling (zie figuur 4.9). De heterogeniteit kan worden genegeerd door de statistische methode niet aan te passen (toepassing van het 'fixed-effect model'). Probleem hiervan is dat het fixed-effect model sneller significante uitkomsten geeft (te lage p-waarde of te smal betrouwbaarheidsinterval) dan het 'random-effects model' (zie hierna) en dat de uitkomst klinisch moeilijk te interpreteren is. Door toepassing van het zogenoemde random-effects model voor pooling kan met de verschillen tussen onderzoeken rekening worden gehouden. Het random-effects model modelleert de aanwezige heterogeniteit, het houdt rekening met variatie tussen onderzoeken en geeft daardoor in de regel bredere betrouwbaarheidsintervallen. Dit model is dus 'conservatiever' (geeft minder snel significante resultaten) dan het fixed-effect model. Een andere optie is heterogeniteit trachten te verklaren door subgroepanalyses uit te voeren. Derge-

r bestaat
n onder-
ofwel het
zoeken).
arheids-
oeken is

lijke subgroepanalyses dienen bij voorkeur te worden gebaseerd op een aan de systematische review voorafgaand analyseplan om 'visexpedities' naar mogelijke redenen en het daarmee samenhangende risico op fout-positieve bevindingen te voorkomen. Subgroepanalyses achteraf, die niet vooraf in het protocol waren opgenomen, kunnen slechts als hypothesegenererend worden beschouwd en niet als hypothesetoetsend (bewijzend); het post-hoc-karakter ervan dient daarvoor in de review vermeld te worden. In sommige situaties, ten slotte, is afzien van pooling wellicht de beste oplossing.

Sensitiviteitsanalyses. Na de berekening van een overalleffect wordt soms nagegaan hoe gevoelig (sensitief) de uitkomst is voor veranderingen in de insluitcriteria voor de meta-analyse, of wordt nagegaan of er verschil is tussen RCTs van hoge en van lage kwaliteit. Als de waarde van de gepoolde schatting hierdoor sterk verandert, dient het resultaat van de review met grote voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. Dit is echter geen 'verplicht' onderdeel van een systematische review.

4.6.3 BEOORDELING VAN SYSTEMATISCHE REVIEWS

Het aantal systematische reviews in de internationale literatuur stijgt exponentieel. Echter, de uitkomsten van een systematische review zijn pas valide en toepasbaar in de klinische praktijk indien de vraagstelling van de review voldoende aansluit bij de praktische vraagstelling van de clinicus, de methoden aansluiten bij de vraagstelling en als de methodologische kwali-

Tabel 4.8 Checklist voor de beoordeling van systematische reviews (bron: Oxman en Guyatt, 1988; Moher e.a., 1999).

item	toelichting
vraagstelling	systematische review dient uit te gaan van een expliciete vraagstelling
zoekactie	ten minste MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Trial Register en controle van referenties van verzamelde artikelen
selectie	- bij voorkeur door ≥ 2 reviewers onafhankelijk van elkaar - aan de hand van expliciete in- en exclusiecriteria - geen taalrestrictie
kwaliteitsbeoordeling	- bij voorkeur door ≥ 2 reviewers onafhankelijk van elkaar - expliciet en daardoor reproduceerbaar voor anderen - gevalideerde checklist
data-extractie en -presentatie	- bij voorkeur door ≥ 2 reviewers onafhankelijk van elkaar - resultaten op eenduidige wijze gepresenteerd - per onderzoek wordt per uitkomstmaat een puntschatter van het effect en betrouwbaarheidsinterval gepresenteerd
combineren van resultaten	- pooling indien onderzoeken voldoende klinisch en statistisch homogeen zijn - subgroepanalyse gebaseerd op vooraf opgesteld analyseplan indien aanwezig beschreven en adequaat opgelost (zie figuur 4.9)
heterogeniteit resultaten conclusie	relevant voor de vraagstelling ondersteund door de resultaten

teit van de sy
rijkste punte

Tegenstrijdig

Steeds vaker
den. De conc
derwerp zijn
hulp van eer
het aan de ha
reviews te se

Figuur 4.10 Algoritme
wanneer e
clusies bes

zelfde
S

ja, let dan op:
• methode data-
extractie in SRs
• heterogeniteit
RCTs
• methode data-
synthese in SRs

Het is bij te
allereerst be
ling heeft di
de verschille
ten op de m
schil in kwa
van de mani
ers onafhar
op de uitko
RCTs zijn in
vraagstelling

teit van de systematische review voldoende is. In tabel 4.8 zijn de belangrijkste punten samengevat.

Tegenstrijdige reviews

Steeds vaker zal de clinicus meerdere reviews over hetzelfde onderwerp vinden. De conclusies van verschillende reviews over (schijnbaar) hetzelfde onderwerp zijn soms tegenstrijdig. De oorzaak van de verschillen kan met behulp van een algoritme worden geanalyseerd (figuur 4.10). In de regel lukt het aan de hand van dit algoritme om een of meer eenduidige systematische reviews te selecteren en tot een beslissing te komen.

Figuur 4.10 Algoritme voor het kiezen van de best passende systematische review(s) (SR('s)) wanneer er over hetzelfde onderwerp systematische reviews met tegenstrijdige conclusies beschikbaar zijn (bron: Jadad e.a., 1997).



Het is bij tegenstrijdige systematische reviews over hetzelfde onderwerp allereerst belangrijk om te kijken welke systematische review een vraagstelling heeft die het dichtst bij de klinische vraag staat. Indien dezelfde RCTs in de verschillende systematische reviews zijn ingesloten, kan men zich richten op de methodologisch beste systematische review. Indien er geen verschil in kwaliteit is, zal de lezer een nauwkeurige analyse moeten maken van de manier waarop de gegevens zijn geëxtraheerd (bijv. door twee reviewers onafhankelijk van elkaar), hoe met heterogeniteit is omgegaan en of op de uitkomsten op de juiste manier zijn gepoold. Indien niet dezelfde RCTs zijn ingesloten, dan moet allereerst worden beoordeeld of bij dezelfde vraagstelling wel dezelfde selectiecriteria voor onderzoeken zijn gehanteerd.

Indien dat niet het geval is, dan zal het wel of niet opnemen van ongepubliceerde onderzoeken het verschil kunnen verklaren. Daarnaast kunnen de systematische reviews onderling verschillen in een eventuele beperking op grond van taal of methodologische kwaliteit van de RCTs. Indien er met betrekking tot al deze criteria geen verschil bestaat, dan kunnen de verschillen in conclusie mogelijk worden verklaard door de verschillen in de praktische uitvoering van het zoeken en selecteren, waarbij vooral de uitvoering hiervan door twee personen onafhankelijk van elkaar menselijke fouten helpt te beperken.

Om te beginnen

- Selecteer op de gratis website van het British Medical Journal (www.bmj.com) drie systematische reviews op uw vakgebied. Probeer deze te beoordelen aan de hand van de checklist uit tabel 4.8. Bekijk de tabellen en figuren en kijk of u alle termen begrijpt (zie ook bijlage 1).
- Kijk in een richtlijn op uw vakgebied hoe vaak een uitspraak gebaseerd is op een systematische review.
- Kijk in de Cochrane Library en DARE-database hoeveel systematische reviews over uw favoriete onderwerp beschikbaar zijn. Kijk of de conclusies ervan voor u nieuwe gezichtspunten opleveren.

4.6.4 CONCLUSIE

De systematische review verschaft op een transparante en reproduceerbare manier snel inzicht in een grote hoeveelheid informatie. Systematische reviews dienen vaak als basis voor klinische richtlijnen. Indien dergelijke richtlijnen ontbreken, is de systematische review een efficiënte en valide manier om inzicht te krijgen in een bepaald onderwerp. Het is bij een klinische vraagstelling van belang systematische reviews te selecteren die bij de vraagstelling aansluiten en van een zo hoog mogelijke methodologische kwaliteit zijn.

Literatuur

- Assendelft WJJ, Tulder MW van, Scholten RJPM, Bouter LM. De praktijk van systematische reviews. 11. Zoeken en selecteren van literatuur. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 656-61.
- Assendelft WJJ, Zaat JOM, Meijman FJ. Een Cochrane rubriek in *Huisarts en Wetenschap* – relevante systematische reviews voor de huisarts. *Huisarts Wetenschap* 2000; 43: 29-31.
- Assendelft WJJ, Scholten RJPM, Eijk JTM van, Bouter LM. De praktijk van systematische reviews. 111. Methodologische beoordeling van onderzoeken. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 714-9.
- Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software; 2000.

Feigin VL, Rinkel
aneurysmal s
Library, Issu
Greenhalgh T. H
tematic revie
Hunt DL, McKibl
Med 1997; 12
Jadad AR, Cook I
reviews. *Can
Ann Intern M
Moher D, Cook
the quality o
QUOROM stat
Offringa M, Crae
Ned Tijdschr
Oxman AD, Cook
to use an ove
1367-71.
Oxman AD, Guya
J 1988; 138: 6
Scholten RJPM, J
matische rev
onderzoeken
Scholten RJPM, J
matische rev
Ned Tijdschr*

NASCHRIFT

Delen van deze p
Assendelft WJJ, C
cine: de syste
tiliteitsond 10
Assendelft WJJ, Z
tenschap – r
schap 2000;
Assendelft WJJ, 9
van systemat
Ned Tijdschr

- Feigin VL, Rinkel GJE, Algra A, Vermeulen M, Gijn J van. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software; 2000.
- Greenhalgh T. How to read a paper – papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). *BMJ* 1997; 315: 672-5.
- Hunt DL, McKibbin KA. Locating and appraising systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; 126: 532-8.
- Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *Can Med Assoc J* 1997; 156: 1411-6.
- Lau J, Ioannidis JPA, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; 127: 820-6.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999; 354: 1896-1900.
- Offringa M, Craen AJM de. De praktijk van systematische reviews. i. Inleiding. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 653-6.
- Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. vi. How to use an overview. Evidence-based medicine working group. *JAMA* 1994; 272: 1367-71.
- Oxman AD, Guyatt GH. Guidelines for reading literature reviews. *Can Med Assoc J* 1988; 138: 697-703.
- Scholten RJPM, Kostense PJ, Assendelft WJJ, Bouter LM. De praktijk van systematische reviews. iv. Het combineren van de resultaten van afzonderlijke onderzoeken. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 786-91.
- 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.

NASCHRIFT

Delen van deze paragraaf zijn eerder gepubliceerd in:

- Assendelft WJJ, Offringa M, Helmerhorst FM. Evidence-based reproductive medicine: de systematische review over effectiviteit van een therapie. *Tijdschr Fertilitessond* 1999; 13: 94-9.
- Assendelft WJJ, Zaat JOM, Meijman FJ. Een Cochrane rubriek in Huisarts en Wetenschap – relevante systematische reviews voor de huisarts. *Huisarts Wetenschap* 2000; 43: 29-31.
- Assendelft WJJ, Scholten RJPM, Hoving JL, Offringa M, Bouter LM. De praktijk van systematische reviews. Zoeken en beoordelen van systematische reviews. *Ned Tijdschr Geneesk* (in druk).