

view of the actual status of systematic reviews of health care interventions is given and a miniseries of papers on systematic reviews is introduced.

---

#### Literatuur

- <sup>1</sup> Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997;126:376-80.
- <sup>2</sup> Straus SE, Sackett DL. Using research findings in clinical practice. *BMJ* 1998;317:339-42.
- <sup>3</sup> Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998;317:465-8.
- <sup>4</sup> Veldhuyzen van Zanten SJO, Boers M. Metaanalyse: de kunst van het systematisch overzicht. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1594-9.
- <sup>5</sup> Rosendaal FR, Everdingen JJE van. Cumulatieve metaanalyse als ultieme waarheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1591-4.

- <sup>6</sup> Kleijnen J, Vet HCW de, Rinkel GJE, Keirse MJNC. De Cochrane Collaboration; systematische overzichten van kennis uit gerandomiseerd onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1478-82.
- <sup>7</sup> Jadad AR, Haynes RB. The Cochrane Collaboration – advances and challenges in improving evidence-based decision making. *Med Decis Making* 1998;18:2-9.
- <sup>8</sup> Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 1997;315:1533-7.
- <sup>9</sup> Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club* 1995;123:A12-3.
- <sup>10</sup> Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *BMJ* 1992;305:15-9.
- <sup>11</sup> Klassen TP, Jadad AR, Moher D. Guides for reading and interpreting systematic reviews: I. Getting started. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:700-4.

Aanvaard op 17 november 1998

---

### Capita selecta

## *De praktijk van systematische reviews. II. Zoeken en selecteren van literatuur*

w.j.j.assendelft, m.w.van tulder, r.j.p.m.scholten en l.m.bouter

In een systematische review worden alle onderzoeken betreffende een expliciete vraagstelling op inzichtelijke wijze samengevat. Een systematische review kan worden opgevat als een vorm van empirisch onderzoek met als onderzoekseenheden 'onderzoeken', hetgeen in de praktijk meestal neerkomt op publicaties over onderzoeken.<sup>1</sup> Zoals voor iedere vorm van empirisch onderzoek, zijn ook voor systematische reviews de afgelopen jaren conventies ontstaan waar de reviewer zich bij voorkeur aan dient te houden,<sup>2,3</sup> hoewel men door tijd- en middelengebrek soms van het ideaalbeeld moet afwijken.

In dit artikel beschrijven wij de diverse stappen van de systematische review. Deze stappen worden, net als bij patiëntgebonden onderzoek, bij voorkeur vooraf in een protocol vastgelegd (tabel 1).<sup>1</sup> Het resulterende artikel moet voldoen aan dezelfde eisen wat betreft transparantie en reproduceerbaarheid als patiëntgebonden onderzoek.<sup>1</sup> Voor het zoeken en het selecteren van publicaties moeten de stappen voldoende uitgebreid beschreven zijn om eventuele bronnen van vertekening ('bias') in dit proces te kunnen identificeren en de invloed van eventuele bias op de uitkomsten te kunnen inschat-

---

Zie ook het artikel op bl. 653.

---

#### samenvatting

- Het planmatig zoeken en selecteren van onderzoeken vormen een belangrijk onderdeel van een systematische review. Het verdient aanbeveling om de diverse stappen vooraf in een protocol vast te leggen. De grondigheid van het zoeken en het selecteren zal deels afhangen van de beschikbare tijd en financiële middelen.
- Een zoekactie dient uit te gaan van een helder geformuleerde vraagstelling, die wordt geoperationaliseerd in duidelijke in- en exclusiecriteria.
- Het praktische startpunt van een zoekstrategie is een zoekactie in bij voorkeur meerdere elektronische literatuurbestanden, zoals *Medline* en *EMBASE-Excerpta Medica*. Aanvullende zoekacties kunnen worden gedaan in trialregisters en gedrukte indexen, door het aanschrijven van experts en fabrikanten en het handmatig doorzoeken van tijdschriften.
- Het opslaan van de verkregen referenties in een bibliografisch bestand wordt aanbevolen.
- Diverse methodologische problemen spelen een rol bij het zoeken en het selecteren van onderzoeken voor een review: onderzoeken worden selectief niet gepubliceerd, resultaten worden slechts ten dele in een publicatie opgenomen, onderzoeken worden selectief opgenomen in referentielijsten van andere publicaties en reviewers zelf maken systematische fouten in het proces van selecteren.

---

Vrije Universiteit, Faculteit der Geneeskunde, Instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek, Amsterdam.

Dr.W.J.J.Assendelft, huisarts-epidemioloog (thans: Dutch Cochrane Centre, Academisch Medisch Centrum, Postbus 22.700, 1100 DE Amsterdam); dr.M.W.van Tulder en prof.dr.L.M.Bouter, epidemiologen; dr.R.J.P.M.Scholten, arts-epidemioloog.

Correspondentieadres: dr.W.J.J.Assendelft (e-mail: w.j.assendelft@amc.uva.nl).

---

ten.<sup>4,5</sup> Het komt de kwaliteit van het reviewproces ten goede wanneer dit protocol vooraf aan 'peer review' wordt onderworpen, zoals binnen de Cochrane Collaboration gangbaar is.<sup>3</sup>

TABEL 1. Checklist voor de inhoud van een protocol voor zoeken en selecteren van publicaties om een systematische review te maken

<i>onderwerp</i>	<i>noodzaak</i>
<i>zoeken</i>	
stappen zoekactie (zie tabel 2); per elektronisch literatuurbestand: zoekstrategie en bestreken tijdvak	++
aantal reviewers dat zoekt	++
geen taalrestricties	+++
<i>selectie</i>	
aantal reviewers dat de initiële zoekactie uitvoert	++
gebruik van selectieformulier met in- en exclusiecriteria; en vermelding of artikel aan de hand van titel, samenvatting of volledige artikel wel of niet geïnccludeerd wordt	+++
bij welke graad van onzekerheid selectie geschiedt aan de hand van abstract, titel of volledige artikel	++
definitieve selectie door 2 of meer reviewers	+++
procedure bij afwijkende oordelen reviewers	++
geen taalrestricties	+++
wel of geen blinding voor auteurs, instituut, tijdschrift, resultaten en conclusies	+
+ = kan in protocol worden beschreven; ++ = verplicht; afwegingen en uiteindelijke beslissing beschrijven; +++ = verplicht; inhoud van het item staat al vrijwel vast.	

### zoeken van literatuur

*Zoeken in een elektronisch literatuurbestand.* Het praktische startpunt van een systematische review is een zoekactie in bij voorkeur meerdere elektronische literatuurbestanden (tabel 2). In de meeste medische bibliotheken in Nederland is *Medline* aanwezig.<sup>6</sup> Ook is *Medline* via het Internet op diverse gratis 'websites' te raadplegen.<sup>7</sup> Een zoekstrategie voor een elektronisch literatuurbestand komt rechtstreeks voort uit de vraagstelling van de systematische review en bevat zoektermen die verwijzen naar de aandoening en de interventie die onderwerp zijn van de review, eventueel aangevuld met zoektermen die samenhangen met het echelon (bijvoorbeeld bedrijfsgezondheidszorg) en het onderzoekstype (bijvoorbeeld 'randomized clinical trial'; RCT).<sup>4</sup> Een voorbeeld van een zoekactie wordt gegeven in tabel 3.

Een zoekactie bestaat in de regel uit een combinatie van trefwoorden (in *Medline* 'Mesh headings' genoemd) en vrije tekstwoorden ('free text words').<sup>4,6</sup> Men dient bij voorkeur een zoekstrategie op te stellen waarmee men zo volledig mogelijk de in het bestand geïndexeerde artikelen identificeert (die dus een hoge 'sensitiviteit' heeft). Omdat de indexering van literatuurbestanden niet altijd adequaat en consequent is, verdient het aanbeveling om naast een combinatie van een ruim aantal verwante trefwoorden ook nog gebruik te maken van vrije tekstwoorden, waarmee men in de titel en samenvatting van artikelen kan zoeken. Door middel van 'truncation' kan men op efficiënte wijze verschillende uitgangen van dezelfde stam terugvinden: met bijvoor-

beeld 'inject\$' wordt naar zowel 'injection' en 'injections' als 'injected' gezocht. Net als bij diagnostisch onderzoek gaat een hogere sensitiviteit in de regel samen met een lagere specificiteit.<sup>8</sup> De specificiteit van de zoekstrategie kan men verhogen door deze zo goed mogelijk op de vraagstelling en de methode van de review te laten aansluiten. Het toevoegen van een goed gedefinieerde zoekleutel voor onderzoekstype, bijvoorbeeld RCT, voorkomt veel overbodige treffers. Een voorbeeld van een zoekstrategie voor RCT's in *Medline* (injectie-therapie bij tenniselleboog) staat in het onderste deel van tabel 3 (stap 22-43).<sup>6,9</sup> Ook voor andere onderzoekstypen, zoals diagnostische onderzoeken en systematische reviews zelf, zijn dergelijke zoekstrategieën ontwikkeld.<sup>10,11</sup>

*Verdere stappen in de zoekactie.* Door de ruime beschikbaarheid van *Medline* ligt het voor de hand de zoekactie hiermee te beginnen. Dit is voor een systematische review echter geenszins afdoende. Diverse onderzoeken laten zien dat ervaren literatuuronderzoekers in *Medline* slechts 17-82% van de beschikbare RCT's kunnen opsporen.<sup>8</sup> Voor andere typen onderzoek is de oogst waarschijnlijk nog geringer. Het tijdschriftenbestand dat door *EMBASE-Excerpta Medica* wordt gedekt, is voor een substantieel deel complementair aan *Medline*, onder andere doordat *EMBASE-Excerpta Medica* meer op farmacotherapie is gericht en ook meer Europees ge-

TABEL 2. Te nemen stappen bij het zoeken van onderzoeken voor het maken van een systematische review

<i>stap</i>	<i>noodzaak</i>
<i>zoekactie in elektronisch literatuurbestand</i>	
- <i>Medline</i>	+++
- <i>EMBASE-Excerpta Medica</i>	+++
- Cochrane Controlled Trial Register	+++
- specifiek bestand (bijvoorbeeld <i>PsycLit, Cinahl</i> )	++
- <i>SciSearch</i>	++
- <i>Current Contents</i>	++
<i>aanvullende zoekacties</i>	
screening referenties ingekomen artikelen, ook indien deze niet aan de in- en exclusiecriteria voldoen; expliciet zoeken naar reviews en behandelrichtlijnen als nieuwe bronnen van referenties	+++
professie- of onderwerpspecifieke gedrukte indexen (bijvoorbeeld <i>Famli</i> )	++
aanschrijven van deskundigen	++
aanschrijven van fabrikanten, vooral betreffende medicatie en materialen	++
specifieke trialregisters	++
zelf handmatig screenen van tijdschriften en symposiumverslagen	+
<i>kwaliteitscontrole van zoekacties in elektronische bestanden</i>	
na afronden van de zoekactie controleren of met de zoekstrategie artikelen zijn gemist	+++
+ = optioneel, afhankelijk van beschikbare tijd en financiële middelen; ++ = aan te raden; +++ = min of meer verplicht.	

TABEL 3. Voorbeeld van een zoekactie in *Medline* betreffende de effectiviteit van corticosteroïdinjecties voor tenniselleboog om te komen tot een systematische review van 'randomized clinical trials', met als zoekjaren 1966-1997<sup>4,9</sup>

stap	zoekterm*†‡§	aantal treffers	stap	zoekterm*†‡§	aantal treffers
<i>indicatie</i> ¶			<i>publicatietype</i> ††‡§§		
1	tendinitis.sh.	1 637	22	randomized controlled trial.pt.	101 157
2	elbow.sh.	2 641	23	controlled clinical trial.pt.	41 988
3	elbow joint.sh.	3 756	24	randomized controlled trials.sh.	10 476
4	2 or 3	6 157	25	random allocation.sh.	36 838
5	1 and 4	138	26	double blind method.sh.	50 741
6	tennis elbow.sh.	406	27	single blind method.sh.	3 520
7	5 or 6	534	28	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	176 673
8	epicondylitis.tw.	307	29	(animal not (human and animal)).sh.	2 189 298
9	elbow.tw.	6 431	30	28 not 29	169 189
10	7 or 8 or 9	6 775	31	clinical trial.pt.	223 712
<i>interventie</i> **			32	exp clinical trials.sh.	99 775
11	injections.sh.	16 533	33	(clin\$ adj25 trials\$.tw.	49 756
12	inject\$.tw.	243 635	34	((singl\$ or doubl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).tw.	50 529
13	infiltr\$.tw.	50 180	35	placebos.sh.	18 236
14	exp glucocorticosteroids.sh.	69 376	36	placebo\$.tw.	50 861
15	triamcinolon\$.tw.	1 878	37	random\$.tw.	149 671
16	hydrocortison\$.tw.	8 267	38	research design.sh.	20 786
17	methylprednisolon\$.tw.	4 783	39	volunteer\$.tw.	53 131
18	betamethason\$.tw.	1 802	40	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	406 098
19	lidocain\$.tw.	7 846	41	40 not 29	378 031
20	bupivacain\$.tw.	4 134	42	41 not 30	215 065
21	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	377 465	43	30 or 42	384 254
			<i>indicatie, interventie en onderzoekstype</i>		
			44	10 and 21 and 43	34

\*'sh' betekent: trefwoord ('subject heading') in *Medline* (MeSH).

†'tw' betekent: zoeken met vrije tekstwoorden ('free text words') in de titel en de samenvatting; dit maakt de zoekactie sensitiever, maar minder specifiek.

‡Het teken '\$' in vrije tekst betekent dat op alle uitgangen wordt gezocht, zoals 'injection', 'injections' en 'injected'; dit verhoogt de sensitiviteit.

§'exp' ('explode') betekent dat op alle subcategorieën van de MeSH heading wordt gezocht.

||'pt' ('publication type'): type onderzoek.

¶Stap 1-10: diverse combinaties om in MeSH headings en met vrije tekstwoorden naar de indicatie (tenniselleboog) te zoeken.

\*\*Stap 11-21: combinatie om naar de interventie te zoeken: door middel van de stofnamen en door middel van een omschrijving van het injecteren.

††Stap 22-43: sensitieve manier om naar het onderzoekstype 'randomized clinical trial' te zoeken.<sup>6</sup>

‡‡'adj 25' ('adjacent') betekent: het ene vrije tekstwoord dient dichtbij het andere vrije tekstwoord te staan; is een preciezere opdracht dan 'and'.

§§'not' betekent: eerste stap/combinatie van stappen onder uitsluiting van de tweede stap/combinatie van stappen.

oriënteerde is.<sup>6</sup> Afhankelijk van het onderwerp is de mate van overlap in geïdentificeerde onderzoeken 10 tot 75%.<sup>3</sup> Een lege artis uitgevoerde zoekactie behoort derhalve tenminste beide bestanden te beslaan. Aangezien de trefwoorden in de verschillende elektronische bestanden soms sterk verschillen, moet men per bestand een aparte zoekstrategie ontwikkelen.

In aanvulling op deze bestanden wordt voor het identificeren van RCT's sterk aanbevolen ook in het *Cochrane Controlled Trial Register* in de *Cochrane Library* te zoeken.<sup>12</sup> Dit bestand is ontstaan uit het initiatief om wereldwijd alle medische en paramedische tijdschriften handmatig op RCT's te onderzoeken. Hoewel deze onderneming nog lang niet is afgerond,<sup>13</sup> en ook de indexerings nog verre van volledig is, kan een zoekactie in dit bestand soms toch verrassende vondsten opleveren.

Het is gangbaar om de referenties van de opgevraagde relevante publicaties na te gaan. Ook kan men hier toe gericht, aanvullend op de primaire zoekactie op onderzoekstype (bijvoorbeeld RCT's), een secundaire

zoekactie ondernemen om reviews en behandelrichtlijnen, vaak een dankbare bron van referenties, te identificeren. Beide hebben in *Medline* een aparte aanduiding als 'publicatietype'. Eerder verschenen (systematische) reviews over hetzelfde onderwerp kunnen worden opgespoord met speciaal ontwikkelde sensitieve zoekacties.<sup>11</sup> Tevens kan er gezocht worden in de York Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, die ook in de *Cochrane Library* opgenomen is.<sup>14</sup>

Afhankelijk van het onderwerp kan overwogen worden om nog andere onderwerp- of professionsspecifieke elektronische bestanden te raadplegen. Een overzicht van de gangbaarste is te vinden in een *BMJ*-artikel van Greenhalgh.<sup>6</sup> In *Cinahl* bijvoorbeeld ligt de nadruk meer op tijdschriften die van belang zijn voor verpleegkunde en andere paramedische beroepen, terwijl de focus van het eveneens veelvuldig geraadpleegde *PsycLit* meer op psychologie en psychiatrie is gericht.

Hiernaast zijn er nog stappen die niet altijd worden gevolgd, maar die vaak toch nog aanvullende onderzoeken kunnen opleveren. Voor het zoeken in de Science

Citation Index, ook als elektronisch bestand (*SciSearch*) beschikbaar, identificeert men eerst een aantal frequent geciteerde sleutelpublicaties (bijvoorbeeld belangrijke RCT's of reviews). In de Science Citation Index kan men vervolgens artikelen opsporen waarin deze geselecteerde sleutelpublicaties geciteerd worden. Aangezien de indexerings van artikelen in bijvoorbeeld *Medline* of *EMBASE-Excerpta Medica* soms enige maanden kan duren, kan men voor de recentste publicaties nog zoeken in *Current Contents*, die ook als elektronisch bestand beschikbaar is.

Andere, arbeidsintensievere, methoden zijn het zelf handmatig doorzoeken van belangrijke tijdschriften en symposiumverslagen, het aanschrijven van experts en (indien van toepassing) fabrikanten, en het raadplegen van trialregisters. Mulrow en Oxman alsook Dickersin hebben voorbeelden van trialregisters gepubliceerd.<sup>3 15</sup>

*Kwaliteitscontrole op de zoekactie in een elektronisch literatuurbestand.* Vaak zijn er bij het formuleren van de initiële zoekstrategie al enige artikelen bekend die zeker aan de inclusiecriteria voor de review voldoen. Het is dan zinvol om in het betreffende bestand na te gaan welke trefwoorden aan het betreffende artikel zijn toegekend en deze op te nemen in de te formuleren zoekstrategie.

Hiernaast kan men na afronding van de initiële zoekactie nagaan of er via de aanvullende zoekacties (zie tabel 2) nog relevante publicaties zijn gevonden die eigenlijk ook via de initiële zoekstrategie hadden moeten worden geïdentificeerd, omdat het tijdschrift in het betreffende jaar in het bestand was opgenomen.<sup>16</sup> Indien aan de hand van deze 'kwaliteitscontrole' blijkt dat de initiële zoekactie onvolledig is geweest, dan valt te overwegen om de relevante trefwoorden behorende bij de ontbrekende publicaties alsnog aan de zoekactie toe te voegen en de zoekactie opnieuw uit te voeren.

### selectie van onderzoeken

De selectie van onderzoeken voor opname in een systematische review kan de uiteindelijke conclusies in belangrijke mate sturen.<sup>17 18</sup> Daarom is het van belang dat beslissingen van de reviewers reproduceerbaar, objectief en expliciet zijn. Wetenschappelijk onderzoek naar het nut van diverse maatregelen om dit te bereiken is echter vrijwel niet aanwezig.<sup>5</sup> Keuzen betreffende de grondigheid van het selectieproces hangen in de praktijk vaak af van de beschikbare tijd en middelen (zie tabel 1).

*In- en exclusiecriteria.* Voor de selectie dient, gebaseerd op de vraagstelling van de review, een lijst met in- en exclusiecriteria voor opname van publicaties in de review opgesteld te worden (zie tabel 1). De in- en exclusiecriteria zijn deels dezelfde als die welke onder de zoekactie zijn genoemd (aandoening en interventie), afhankelijk van de vraagstelling aangevuld met bijvoorbeeld het type controle-interventie, type uitkomstmaten, minimale follow-upduur, type onderzoek en mogelijk ook setting. In de fase van selectie moet het resultaat van een brede, sensitieve zoekactie worden omgezet in een beperkte set van bruikbare, op de vraagstelling toegesneden, publicaties. Een zoekactie kan soms enige

honderden treffers opleveren. In veel gevallen is aan de hand van de titel al duidelijk dat een publicatie niet aan de inclusiecriteria voldoet. Wanneer dat niet uit de titel blijkt, kan men vaak aan de hand van de samenvatting ('abstract') in het elektronische bestand een beslissing nemen of de publicatie wel of niet in aanmerking komt voor opname in de review. Van de twijfelgevallen en de potentieel op te nemen onderzoeken wordt in ieder geval de volledige publicatie opgevraagd. Bij voorkeur zouden tenminste 2 reviewers het resultaat van de zoekacties in de verschillende literatuurbestanden onafhankelijk van elkaar op de in- en exclusiecriteria moeten beoordelen. Gangbaar is om in elk geval de twijfelgevallen en de potentieel op te nemen publicaties door 2 reviewers onafhankelijk van elkaar te laten beoordelen. Hiertoe moet een procedure worden afgesproken om de resultaten te vergelijken (bij voorkeur tijdens een consensusbespreking) en om resterende verschillen van mening op te lossen (bijvoorbeeld door een derde reviewer te vragen de knoop door te hakken).

### beheer

Het verdient aanbeveling om voor ieder onderzoek een gestandaardiseerd formulier in te vullen met daarop de 'lotgevallen': herkomst (naam bestand of omschrijving van de aanvullende zoekactie) en beslissingen rondom selectie of uitsluiting (tabel 4).

Voor een systematische review van enige omvang is beheer van de artikelenstroom dermate omvangrijk dat het gebruik van een bibliografisch programma zoals *Pro-Cite* of *Reference manager* overwogen dient te wor-

TABEL 4. Activiteiten om controle te houden tijdens het zoeken en het selecteren van artikelen voor een systematische review

handeling	noodzaak
gegevens opslaan in bibliografisch bestand, zoals <i>Pro-Cite</i> of <i>Reference manager</i>	++
van ieder artikel beschrijven op een standaardformulier:	
herkomst (naam bestand) of omschrijving aanvullende zoekactie (zie tabel 2)	
wel of niet geselecteerd	
indien niet geselecteerd:	
– uitgesloten op basis van titel, samenvatting of volledig artikel	
– reden uitsluiting	
indien wel geselecteerd:	
– wel of geen initieel afwijkend oordeel onder reviewers	+++
bijhouden welke artikelen wel zijn aangevraagd, maar nog niet zijn binnengekomen	++
van ieder artikel beschrijven in welke stap van de zoekactie (welk(e) bestand(en), welke aanvullende zoekactie) het is opgespoord	++
van ieder artikel dat aan de inclusiecriteria voldoet een onbeschreven exemplaar van optimale kwaliteit archiveren	++

++ = aan te raden; +++ = min of meer verplicht.

den.<sup>19 20</sup> Hierin kunnen de referenties met eventuele samenvattingen van wel en niet opgenomen artikelen direct, dus zonder overtypen, vanuit de elektronische bestanden, zoals *Medline*, *EMBASE-Excerpta Medica*, worden overgezet en opgeslagen. Tevens kan men hierin ook per artikel gegevens over het zoek- en selectieproces toevoegen, bijvoorbeeld hoe de referentie is opgespoord en of het artikel al is aangevraagd of gearchiveerd (zie tabel 4).

### methodologische afwegingen bij zoeken en selecteren

*Taalrestricties.* In reviews wordt de inclusie vaak beperkt tot publicaties in de talen die de reviewers zelf machtig zijn (meestal het Engels). De kwaliteit van niet-Engelstalige RCT's blijkt echter niet van die van Engelstalige te verschillen.<sup>21</sup> Egger et al. vergeleken de uitkomsten van Duitstalige publicaties van RCT's van Duitse, Oostenrijkse en Zwitserse onderzoekers met Engelstalige publicaties van andere RCT's, maar van dezelfde onderzoekers.<sup>22</sup> Hieruit bleek dat een Engelstalige publicatie een bijna 4 maal zo grote kans op een significant verschil in uitkomst had als een Duitstalige. Blijkbaar hebben niet-Engelstalige RCT's vaker een negatief resultaat. Gregoire et al. toonden in overeenstemming hiermee aan dat de uitkomst van een review kan afhangen van beperkingen in taal (de zogenoemde 'Tower of Babel bias').<sup>23</sup> Wij ontraden derhalve het hanteren van taalrestricties. In de praktijk levert het opvolgen van dit advies echter problemen op, omdat een vertaler duur en vaak niet inhoudsdeskundig is. Internationale samenwerking met anderstaligen, bijvoorbeeld in het kader van de Cochrane Collaboration, kan hierbij uitkomst bieden.<sup>13</sup> Ook valt te denken aan buitenlandse studenten en collega's die kunnen helpen met het selecteren en beoordelen van anderstalige onderzoeken.

*Ongepubliceerde onderzoeken.* Niet alle onderzoeken worden uiteindelijk als volledig artikel gepubliceerd. Uit onderzoek blijkt dat in het publicatieproces selectie optreedt, leidend tot 'publicatiebias'. In de regel hebben kleine onderzoeken zonder een significant verschil in uitkomst een grote kans om nooit gepubliceerd te worden. Deze bias is zowel aangetoond voor onderzoeken die nooit in enige vorm zijn gepubliceerd, als voor onderzoeken die alleen als abstract zijn gepubliceerd.<sup>24 25</sup> Een vaak gesuggereerde oplossing is een uitgebreide zoektocht naar ongepubliceerde onderzoeken, waarbij de oorspronkelijke onderzoekers van opgespoorde onderzoeken gevraagd kan worden om hun ongepubliceerde materiaal ter beschikking te stellen.<sup>26</sup>

Een belangrijk onderdeel van het publicatieproces is peer review als kwaliteitscontrole. Om deze reden blijkt er met name bij hoofdredacteurs van tijdschriften weerstand te bestaan tegen het opnemen van ongepubliceerd materiaal in systematische reviews.<sup>27</sup> Publicatie van ongepubliceerd materiaal zal dus steeds samen moeten gaan met een uitgebreide methodologische beoordeling door de reviewers. Het traceren en beschikbaar krijgen van ongepubliceerde onderzoeken kunnen echter eveneens tot selectie leiden, omdat onderzoekers de

mogelijkheid hebben om resultaten selectief aan te bieden ('presentatiebias').<sup>24</sup> De interpretatie van gegevens van ongepubliceerde onderzoeken is niet eenvoudig. Vooral nog lijkt de aantrekkelijkste oplossing wel naar ongepubliceerd materiaal te zoeken en vervolgens de analyses met en zonder de ongepubliceerde gegevens uit te voeren.<sup>27</sup> Indien de uitkomsten van deze analyses aanzienlijk verschillen, dan is voorzichtigheid in de interpretatie van de review geboden.

*Referentiebias.* Het is bekend dat onderzoeken met een positief resultaat een grotere kans hebben om in andere publicaties te worden gerefereerd, hetgeen tot bias kan leiden ('referentiebias').<sup>28 29</sup> Als gevolg hiervan kan bij het screenen van referenties een relatieve oververtegenwoordiging van positieve onderzoeken ontstaan. Of dit ook daadwerkelijk het geval is en wat de mogelijke invloed is op de uitkomsten van een review, is nooit onderzocht. Derhalve is er voornamelijk geen aanleiding om deze zoekstrategie te ontraden.

*Geblindeerde selectie.* Indien een reviewer auteursnamen, werkplek (instituutsnaam) of tijdschrift herkent, dan kan dit invloed hebben op de beslissing om een onderzoek al dan niet voor de review te selecteren. Ook de resultaten van een onderzoek kunnen het selectieproces beïnvloeden. Sommige reviewers overwegen derhalve blinding van de artikelen voor één of meer van deze kenmerken (bijvoorbeeld door middel van doorhaling met stift of witte correctievloeistof) om de selectie nog objectiever te maken. Aangezien relevante informatie behalve in de methodenparagraaf vaak ook nog in de resultaten- en beschouwingparagraaf verspreid staat, is adequate blinding ten behoeve van (definitieve) selectie vaak een bijzonder tijdrovende bezigheid. Clinici of onderzoekers met bijzondere belangstelling voor een bepaalde aandoening of interventie ('experts') hebben soms reeds vastomlijnde ideeën over de werkzaamheid van bepaalde interventies. Aangezien experts, en degenen die reviews schrijven zijn dat vaak, het lettertype en de opmaak van de in het vakgebied gangbare tijdschriften herkennen, wordt soms het inlezen van de tekst met een scanner en het in een neutraal lettertype en standaardopmaak reproduceren van artikelen overwogen.<sup>30</sup> Echter, dan nog zal een expert de 'klassiekers' op zijn vakgebied vaak eenvoudig kunnen herkennen. Er is geen onderzoek bekend naar het effect van geblindeerde selectie. Ondanks de mogelijk theoretische voordelen is geblindeerde selectie in de praktijk nauwelijks haalbaar. Om selectiebias te beperken wordt wel aangeraden om de selectie door tenminste 2 reviewers onafhankelijk van elkaar te laten doen, en hierbij tenminste 1 niet-expert te betrekken.

### conclusie

Het zoeken naar en het selecteren van onderzoeken voor systematische reviews zijn in toenemende mate aan conventies gebonden. Gezien de complexiteit hiervan verdient het de voorkeur vooraf een gedetailleerd protocol op te stellen en daarin de diverse stappen vast te leggen. De grondigheid van het zoeken en het selecteren hangt deels af van de beschikbare tijd en financiële mid-

delen. Het gebruik van een standaardformulier en het opslaan van artikelen in een bibliografisch computerprogramma kunnen het zoeken en het selecteren beheersbaar houden. Een heldere, volledige en reproduceerbare beschrijving van het zoeken en het selecteren is een noodzakelijk onderdeel van een systematische review.

---

#### abstract

##### *The practice of systematic reviews. II. Searching and selection of studies*

– Structured searching and selection of studies is an important component of a systematic review. It is recommended to record the various steps in a protocol in advance. The thoroughness of the searching and selection will partially depend on the available resources, like manpower and funds.

– A search action should be based on an unequivocally formulated research or clinical question, that is operationalised into clear inclusion and exclusion criteria.

– The actual start of a search strategy is a search in preferably multiple databases like *Medline* and *EMBASE-Excerpta Medica*. Additional search actions can be performed in trial registers and printed indexes and by correspondence with experts and hand searching of journals.

– Storage of the search results in a bibliographic database is recommended.

– Various methodological problems may play a role in searching and selecting studies for a review: studies may selectively not be published, results are only partially presented in the publication, studies are selectively included in reference lists, and reviewers themselves may make systematic errors in the selection process.

---

#### literatuur

- 1 Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 1997;315:1533-7.
- 2 Tulder MW van, Assendelft WJJ, Koes BW, Bouter LM. Method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group for Spinal Disorders. *Spine* 1997;22:2323-30.
- 3 Mulrow CD, Oxman AD, editors. *The Cochrane Collaboration Handbook*. Version 3.0.2. The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library [database on CDROM]. Oxford: Update Software, compiled September 1997.
- 4 Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997;127:380-7.
- 5 Meade MO, Richardson WS. Selecting and appraising studies for a systematic review. *Ann Intern Med* 1997;127:531-7.
- 6 Greenhalgh T. How to read a paper. The Medline database. *BMJ* 1997;315:180-3.
- 7 Pallen M. Netlines. Medline on the web. *BMJ* 1997;314:284.
- 8 Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994;309:1286-91.
- 9 Assendelft WJJ, Hay EM, Adshear R, Bouter LM. Corticosteroid injections for lateral epicondylitis: a systematic overview. *Br J Gen Pract* 1996;46:209-16.

- 10 Haynes RB, Wilczynski N, McKibbin KA, Walker CJ, Sinclair JC. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLINE. *J Am Med Inform Assoc* 1994;1:447-58.
- 11 Hunt DL, McKibbin KA. Locating and appraising systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997;126:532-8.
- 12 Cochrane controlled trial register. The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library [database on CDROM]. Oxford: Update Software [updated quarterly].
- 13 Kleijnen J, Vet HCW de, Rinkel GJE, Keirse MJNC. De Cochrane Collaboration; systematische overzichten van kennis uit gerandomiseerd onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1478-82.
- 14 Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE). The Cochrane Library [database on CDROM]. Oxford: Update Software [updated quarterly].
- 15 Dickersin K. Research registers. In: Cooper H, Hedges L, editors. *Handbook of research synthesis*. New York: Russell Sage; 1994. p. 71-83.
- 16 Jadad AR, McQuay HJ. Searching the literature. Be systematic in your searching [letter]. *BMJ* 1993;307:66.
- 17 Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996;275:308-14.
- 18 Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997;156:1411-6.
- 19 Lee N, Millman A, Osborne M, Cox J. ABC of medical computing. Storing and managing data on a computer. *BMJ* 1995;311:562-5.
- 20 Gijn J van, Overbeke AJPM. Reference manager: persoonlijk literatuurbestand op de computer voor raadpleging en tekstverwerking. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:724-33.
- 21 Moher D, Fortin P, Jadad AR, Jüni P, Klassen T, Le Lorier J, et al. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 1996;347:363-6.
- 22 Egger M, Zellweger-Zahner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 1997;350:326-9.
- 23 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;48:159-63.
- 24 Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998;316:61-6.
- 25 Scherer RW, Dickersin K, Langenberg P. Full publication of results initially presented in abstracts. A meta-analysis. *JAMA* 1994;272:158-62.
- 26 White HD. Scientific communication and literature retrieval. In: Cooper H, Hedges LV, editors. *Handbook of research synthesis*. New York: Russell Sage; 1994. p. 41-55.
- 27 Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, Clifton J, Buckingham L, Willan A, et al. Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. *JAMA* 1993;269:2749-53.
- 28 Gøtzsche PC. Reference bias in reports of drug trials. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:654-6.
- 29 Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *BMJ* 1992;305:15-9.
- 30 Berlin JA, Miles GC, Cirigliano MD, Conill AM, Horowitz DA, Jones F, et al. Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? Results of a randomized trial. *Online J Curr Clin Trials* 1997 [serial online] 29 May 1997, Doc No 205.

Aanvaard op 17 november 1998