

Cochrane Stroke Group: ontwikkelingen en betekenis voor de klinische praktijk

Cochrane Stroke Group: developments and clinical relevance

Dr. P.J. Nederkoorn¹, prof. dr. A. Algra²

Samenvatting

De Cochrane Collaboration is een internationale non-profitorganisatie met als doel het ondersteunen van wetenschappelijk onderbouwde beslissingen over interventies in de gezondheidszorg. Sinds de oprichting is de Collaboration enorm in omvang gegroeid en momenteel zijn er meer dan 50 'editorial groups'. Eén hiervan, de Cochrane Stroke Group (CSG), waarvan beide auteurs van dit artikel momenteel deel uitmaken, bestond in 2013 twintig jaar. Het feit dat de reviews veel geciteerd worden in nationale en internationale richtlijnen bewijst dat CSG-reviews over beroerte een belangrijke aantoonbare invloed hebben op de dagelijkse klinische praktijk. Voor de toekomst ligt de uitdaging in het bijgewerkt houden en prioriteren in het aanbod reviews, bij de groeiende hoeveelheid literatuur over behandelingen voor patiënten met een beroerte.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2016;117(1):32-35)

Summary

The Cochrane Collaboration is an international non-profit organisation supporting the production and maintenance of systematic reviews relevant to health care. Since its founding the Collaboration has enormously grown, and currently it has more than 50 editorial groups. One of these, the Cochrane Stroke Group (CSG), from which both authors are members, had its 20th anniversary in 2013. The fact that CSG reviews are often cited in national and international guidelines underlines the importance for clinical practice. In the future emphasis will be put on keeping the reviews up-to-date, and prioritize among new proposals, in the growing amount of stroke literature to date.

Inleiding

Archie Cochrane schreef in 1972 een belangrijke publicatie waarin hij uiteenzette dat de medische wereld de resultaten uit klinische, gerandomiseerde studies onvoldoende opnam in de dagelijkse klinische praktijk, en ook dat daartoe diezelfde studies eerst op een gestructureerde manier moesten worden samengevat.¹ De Cochrane Collaboration, opgericht door de obstetricus

Sir Iain Chalmers, is een internationale non-profitorganisatie met als doel het ondersteunen van wetenschappelijk onderbouwde beslissingen over interventies in de gezondheidszorg en is door de uitgangspunten van Archie Cochrane geïnspireerd.² Sinds de oprichting is de Cochrane Collaboration enorm in omvang gegroeid en momenteel zijn er meer dan 50 'editorial groups'. Eén hiervan, de Cochrane Stroke Group (CSG), waarvan

¹neuroloog, klinisch epidemioloog, Afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum Amsterdam ²klinisch epidemioloog, Afdeling Neurologie en Neurochirurgie, Hersencentrum Rudolf Magnus, en Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

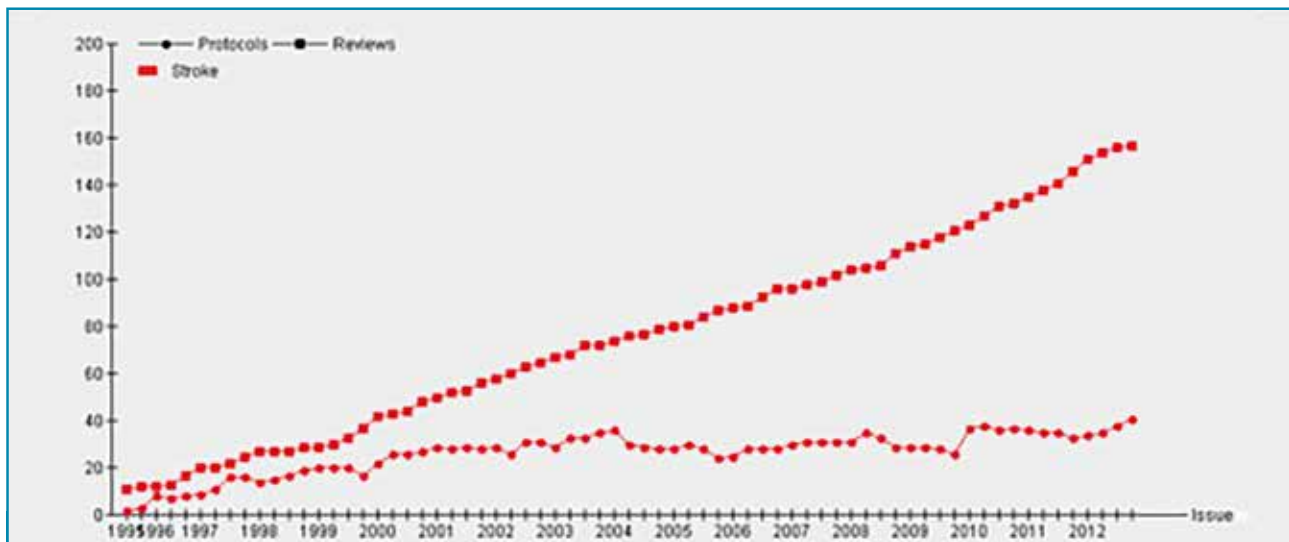
Correspondentie graag richten aan: prof. dr. A. Algra, klinisch epidemioloog, Utrecht Stroke Center, Afdeling Neurologie en Neurochirurgie, Hersencentrum Rudolf Magnus, en Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, e-mailadres: a.algra@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: beroerte, reviews, richtlijnen.

Keywords: stroke, reviews, guidelines.

Ontvangen 10 december 2014, geaccepteerd 11 juni 2015.



Figuur 1. Toename van Cochrane-reviews en protocollen vanaf 1995 voor de Cochrane Stroke Group. Het aantal protocollen is relatief constant, omdat deze na verloop van tijd omgezet worden in volledige reviews. Met toestemming overgenomen uit Berge et al., *Int J Stroke* 2014⁴

beide auteurs van dit artikel momenteel deel uitmaken, bestond in 2013 twintig jaar.³ De eerste redactieraad, opgericht op 1 augustus 1993, werd gevormd door Warlow, Van Gijn, en Sandercock. De laatste is nog steeds actief betrokken. Momenteel telt de redactieraad ruim twintig leden uit de hele wereld en wordt voorgezeten door professor Peter Langhorne. Sinds 1994 is er subsidie van de Schotse overheid. Het aantal door de CSG gepubliceerde reviews is sinds de oprichting gestaag gegroeid tot 172 in december 2013; daarnaast waren er op die datum ruim 33 protocollen gepubliceerd (zie *Figuur 1*).

Eerste invloedrijke 'stroke review'

In 1990 werd de eerste Cochrane-review gepubliceerd die grote invloed zou hebben op de klinische praktijk.⁵ Na de introductie van intraveneuze trombolysie (IVT) als behandeling in de acute fase voor het herseninfarct verschenen diverse gerandomiseerde studies die de werking daarvan onderzochten. Het potentieel gunstige effect op de uitkomst na een beroerte, door het oplossen van het stolsel in de acute fase, kon theoretisch teniet worden gedaan door de kleine maar belangrijke kans op een hersenbloeding bij deze nieuwe therapie. Aanvankelijk hadden de studies tegenstrijdige resultaten, en ook het kiezen van verschillende definities over wat als een goede uitkomst kon worden beschouwd, maakte de resultaten niet eenduidig te interpreteren. Het was bovendien nog niet duidelijk of de behandeling wel zo veel effect had dat deze in de routine klinische praktijk geïmplementeerd kon worden. De conclusie van de eerste gepoolde Cochrane-analyse was dan ook voorzichtig en

begon met een waarschuwing: "trombolytische therapie verhoogt de sterfte en het aantal symptomatische en fatale hersenbloedingen". Het gevonden netto effect volgde: "deze risico's worden verdisconteerd in een afname van afhankelijkheid onder de overlevenden, en in totaal is er netto afname van het aantal overleden of afhankelijke patiënten". Later, na het toevoegen van meer studies aan de gepoolde analyse, bleek het effect van trombolysie robuust en consistent over de verschillende studies. De Cochrane-publicaties hebben zwaar gewogen als bewijs in het opstellen van nationale en internationale richtlijnen en zodoende een grote bijdrage geleverd aan het invoeren van deze behandeling. Intraveneuze trombolysie is nu niet meer weg te denken uit de acute behandeling van patiënten met een herseninfarct en heeft geleid tot een grote reorganisatie van de acute zorg aan patiënten met een beroerte.

Recent voorbeeld dat leidde tot nieuw onderzoek

Tijdens het bijhouden van de complicaties op de afdeling Neurologie in een Nederlands ziekenhuis (AMC) bleek dat infecties na een beroerte bij tot wel 30% van de patiënten voorkwamen; veel vaker dan werd gedacht. Uit de bestaande literatuur was intussen bekend dat het doormaken van een infectie, zoals een longontsteking of een urineweginfectie, een sterke en onafhankelijke voorspeller is voor een slechte uitkomst na een beroerte. In de dagelijkse praktijk worden patiënten die na een beroerte een infectie oplopen nu zo snel mogelijk behandeld met antibiotica. In een recente Cochrane-meta-analyse van vier gerandomiseerde studies werd aangetoond dat het

preventief toedienen van antibiotica aan patiënten met een beroerte het aantal infecties met 40% vermindert.⁶ Of hiermee ook de functionele uitkomst verbetert, was echter nog niet bekend. Om een definitief antwoord te kunnen geven op de vraag of preventief antibiotica-gebruik ook effect heeft op de functionele uitkomst bij patiënten met een beroerte, is in een Nederlands consortium van 30 ziekenhuizen een grote gerandomiseerde fase 3-studie uitgevoerd waarin 2.550 patiënten zijn geïncludeerd (Preventive Antibiotics in Stroke Study). Zeer recent kon de studie afgerond worden en is gebleken dat het preventief toedienen van antibiotica bij patiënten met een beroerte wel het aantal infecties vermindert, maar geen klinisch relevant effect heeft op het functioneren van de patiënten.⁷ Een klinische waarneming (veel infecties) heeft via een Cochrane-analyse geleid tot het ontwerpen en uitvoeren van een grote gezamenlijke Nederlandse studie, die op haar beurt weer leidde tot het beantwoorden van een belangrijke klinische vraag.

Werkwijze - het maken van een review

De CSG bestaat uit een kernteam met een coördinerende redacteur (neuroloog), een uitvoerend redacteur (secretarieel medewerker), een coördinator van de literatuurzoekopdrachten, een bibliotheekdeskundige, en een automatiseringsdeskundige. Daarnaast is er de eerder genoemde internationale redactieraad.

Doel van de CSG is auteurs van systematische reviews te ondersteunen om alle gerandomiseerde studies te identificeren en systematisch te beoordelen betreffende de behandeling, preventie en revalidatie van patiënten die een beroerte doormaakten, inclusief de organisatie van 'stroke-services'. Het redactie bureau van de CSG is in Edinburgh gevestigd en de CSG wordt vanaf 1994 gefinancierd door de Schotse overheid. De CSG beschikt over een eigen trial-register dat op 1 januari 2013 17.988 referenties bevatte naar 7.938 studies, waarvan 112 ongepubliceerde. Het register is mede gebaseerd op persoonlijke contacten van leden van de redactieraad en het doorzoeken van abstractboeken van congressen.

Cochrane systematische literatuuroverzichten (reviews) worden, zoals de naam al zegt, systematisch opgebouwd. De hele procedure wordt begeleid met een handboek dat regelmatig wordt bijgewerkt en dat via de website van de Cochrane Collaboration kan worden geraadpleegd (zie <http://handbook.cochrane.org>). De eerste stap is het registreren van een onderwerp bij de CSG via een aanmeldingsformulier. Gezien de beperkte capaciteit van de CSG om het ontwikkelen van reviews adequaat te begeleiden, krijgen onderwerpen met verwachte grote implicaties voor de zorg van patiënten met een beroerte

voorrang. Daarnaast wordt vereist dat de groep die een onderwerp aanmeldt bewezen ervaring heeft met het doen van systematische reviews. Voorstellen voor nieuw te registreren onderwerpen worden aan de hele redactieraad voorgelegd die elektronisch een stem uitbrengt of het onderwerp uitgewerkt kan worden. In de volgende stap wordt een protocol geschreven, waarbij het definiëren van de patiëntengroep, interventies, uitkomstmaten en data-analyses essentieel is. Het conceptprotocol wordt ter beoordeling voorgelegd aan het kernteam, twee leden van de redactieraad en een externe referent voor kritische beoordeling. Na goedkeuring wordt het protocol gepubliceerd en uitgewerkt tot een volledige review dat op dezelfde wijze door referenten wordt beoordeeld. Daarbij wordt naar zo groot mogelijke transparantie gestreefd: de namen en commentaren van de referenten zijn openbaar.

Nieuwe ontwikkeling: diagnostische reviews

Naast de meta-analyses van gerandomiseerde studies die een interventie bij patiënten met een beroerte onderzoeken, is een nieuwe ontwikkeling het samenvoegen van resultaten van diagnostische en prognostische studies. Dit vergt een andere en nieuwere methodologie en statistiek en de expertise op dit gebied is nog minder groot, maar er is onlangs enorme voortgang geboekt. Een recent voorbeeld is een review waarin de gepoolde diagnostische waarde van het gebruik van diffusiegewogen MRI-beelden bij het vaststellen van een herseninfarct in de acute fase wordt geschat.⁸ In de nabije toekomst zullen meer diagnostische en prognostische reviews volgen.

Impact

Hoe kan de betekenis van Cochrane Stroke Reviews worden vastgesteld? Net als voor alle wetenschappelijke publicaties kan naar de impactfactor van alle Cochrane-reviews samen worden gekeken. Deze bedroeg in 2013 voor alle reviews samen 5,7 en voor de reviews van de CSG 4,1. Een andere benadering is na te gaan hoe vaak individuele reviews zijn gedownload vanaf de website van de Cochrane Collaboration (van ongeveer 5.000 tot 2.500 maal voor de top-tien van de CSG in 2013). Waarschijnlijk is een minstens zo relevante maat na te gaan hoe vaak CSG-reviews worden gebruikt bij de onderbouwing van internationale richtlijnen, zoals de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) of de richtlijnen van de European Stroke Organisation (ESO). In de CBO-richtlijn *Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte* (2008), die binnenkort geüpdate zal worden, zijn ook relatief veel verwijzingen naar Cochrane-reviews opgenomen. Een voorbeeld is 'Occupational therapy for

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij klinische dilemma's bij patiënten met een beroerte kan in reviews van de Cochrane Stroke Group (CSG) worden nagegaan wat de bewijskracht is voor een behandeling.
2. Bij het ontwerpen van nieuwe richtlijnen over beroerte kan gebruik worden gemaakt van CSG-reviews.
3. Onderzoekers en klinici kunnen zelf voorstellen indienen voor nieuwe CSG-reviews.
4. Om de grote en groeiende hoeveelheid literatuur overzichtelijk te houden, is door de CSG een speciale gebruiksvriendelijke database ontwikkeld, de Database On Research In Stroke (DORIS). In deze database kan men op één plaats belangrijke studies, systematische reviews, en richtlijnen over beroerte vinden.

patients with problems in activities of daily living after stroke' door Legg et al. In de richtlijn wordt op basis van onder andere deze review aangegeven bij wie en wanneer oefentherapie tijdens de revalidatiefase effect heeft ter verdere verbetering van het functioneren van een patiënt met een beroerte.⁹

Toekomst

De CSG-reviews zullen in de toekomst zeer waarschijnlijk aan belang winnen, enerzijds omdat steeds meer behandelingen bij patiënten met een beroerte onderzocht worden in grote studies en de literatuur dus blijft groeien, en anderzijds omdat er nationaal en internationaal steeds meer belang wordt gehecht aan met goed bewijs onderbouwde protocollen en richtlijnen. Om de grote en groeiende hoeveelheid literatuur overzichtelijk te houden, is door de CSG een speciale gebruiksvriendelijke database ontwikkeld, de Database On Research In Stroke (DORIS).¹⁰ In deze database kunnen onderzoekers of klinici op één plaats belangrijke studies, systematische reviews, en richtlijnen over beroerte vinden. Er ligt voor de CSG-redactieraad en voor alle auteurs van bestaande en aankomende reviews een grote uitdaging in het goed bijgewerkt houden van bestaande reviews, het toevoegen van nieuwe reviews over nieuwe belangrijke behandelingen of diagnostische tests, en het blijven prioriteren van onderwerpen die voor de dagelijkse klinische praktijk het meest relevant zijn. Het belang van de Cochrane-reviews wordt onderstreept door een recentelijk gestarte samenwerking met de World Health Organisation (WHO), die heeft aangegeven waar mogelijk gebruik te maken van gegevens uit de Cochrane-databanken.

Conclusie

De CSG is een van de eerste gespecialiseerde reviewgroepen binnen het Cochrane-initiatief. Het feit dat de reviews veel geciteerd worden in nationale en internatio-

nale richtlijnen bewijst dat CSG-reviews over beroerte een belangrijke aantoonbare invloed hebben op de dagelijkse klinische praktijk. Voor de toekomst ligt de uitdaging in het bijgewerkt houden en prioriteren in het aanbod reviews, bij de groeiende hoeveelheid literatuur over behandelingen voor patiënten met een beroerte.

Dankbetuiging

Wij willen graag de CSG-redactieraad bedanken en voorzitter prof. P. Langhorne in het bijzonder, voor de hulp bij het samenstellen van dit artikel.

Referenties

1. Cochrane AL. Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972. (Reprinted in 1989 in association with the BMJ, Reprinted in 1999 for Nuffield Trust by the Royal Society of Medicine Press, London (ISBN 1-85315-394-X).
2. The Cochrane Collaboration. <http://www.cochrane.org/>. (18 augustus 2014).
3. The Editorial Team. Cochrane Stroke Group. About The Cochrane Collaboration (Cochrane Review Groups (CRGs)). The Cochrane Library 2013; (1). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651914.cochrane.clabout/articles/STROKE/sect0-meta>. (18 augustus 2014).
4. Berge E, Langhorne P. Cochrane Stroke Group: Twenty years of evidence based stroke medicine. *Int J Stroke* 2014;9:107-9.
5. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD000213.
6. Westendorp WF, Vermeij JD, Vermeij F, et al. Antibiotic therapy for preventing infections in patients with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD008530.
7. Westendorp WF, Vermeij JD, Zock E, et al. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *Lancet* 2015; 20 January, Epub ahead of print.
8. Brazzelli M, Sandercock PA, Chappell FM, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for detection of acute vascular lesions in patients presenting with stroke symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD007424.
9. Legg LA, Drummond AE, Langhorne P. Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003585.
10. Database of Research in Stroke (DORIS). www.askdoris.org. (18 augustus 2014).