

Bijlage 10 Methode ontwikkeling

De richtlijnteksten die gebaseerd zijn op uitgangsvragen, zijn opgebouwd volgens het volgende vaste stramien: uitgangsvraag en aanbevelingen, literatuur, conclusies, overwegingen en referenties. De evidence tabellen staan in [bijlage 9](#). De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De uitgangsvragen zijn óf evidence-based (via de GRADE-methodiek) óf consensus-based (zonder systematisch literatuuronderzoek) uitgewerkt.

De GRADE-methodiek

Selectie

Naast de selectie van studies op relevantie werd tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht:

1. Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)
2. Niet gerandomiseerde gecontroleerde studies (CCT's)

Waar deze niet voorhanden waren werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek.

Critical appraisal

De kwaliteit van bewijs wordt weergegeven in vier categorieën: hoog, matig, laag en zeer laag. RCT's starten hoog en observationele studies starten laag. Vijf factoren verlagen de kwaliteit van de evidentie (beperkingen in onderzoekszopzet, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, publicatie bias) en drie factoren kunnen de kwaliteit van de evidentie verhogen (sterke associatie, dosis-respons relatie, plausibele (residuele) confounding) (zie tabel 1).

Tabel 1. GRADE-methodiek voor het graderen van bewijs

Quality of evidence	Study design	Lower if *	Higher if *
High (4)	Randomized trial	Study limitations -1 Serious -2 Very serious	Large effect + 1 Large + 2 Very large
Moderate (3)		Inconsistency -1 Serious -2 Very serious	Dose response + 1 Evidence of a gradient
Low (2)	Observational study	Indirectness -1 Serious -2 Very serious	All plausible confounding + 1 Would reduce a demonstrated effect, or + 1 Would suggest a spurious effect when results show no effect
Very low (1)		Imprecision -1 Serious -2 Very serious Publication bias -1 Likely -2 Very likely	

Algehele kwaliteit van bewijs

Omdat het beoordelen van de kwaliteit van bewijs in de GRADE-benadering per uitkomstmaat geschiedt, is er behoefte aan het bepalen van de algehele kwaliteit van bewijs. Zowel voor als na het literatuuronderzoek wordt door de richtlijnwerkgroep bepaald welke uitkomstmaten cruciaal, belangrijk en niet belangrijk zijn.

Het niveau van de algehele kwaliteit van bewijs wordt in principe bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs. Als echter de kwaliteit van het bewijs verschilt tussen de verschillende cruciale uitkomstmaten zijn er twee opties:

- De uitkomstmaten wijzen in verschillende richtingen (zowel gewenst als ongewenste effecten) of de balans tussen gewenste en ongewenste effecten is onduidelijk, dan bepaalt de laagste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaten de algehele kwaliteit van bewijs;
- De uitkomstmaten in dezelfde richting wijzen (richting gewenst of richting ongewenst effecten), dan bepaalt de hoogste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaat dat op zichzelf voldoende is om de interventie aan te bevelen de algehele kwaliteit van bewijs.

Tabel 2. Formulering conclusies op basis van kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat

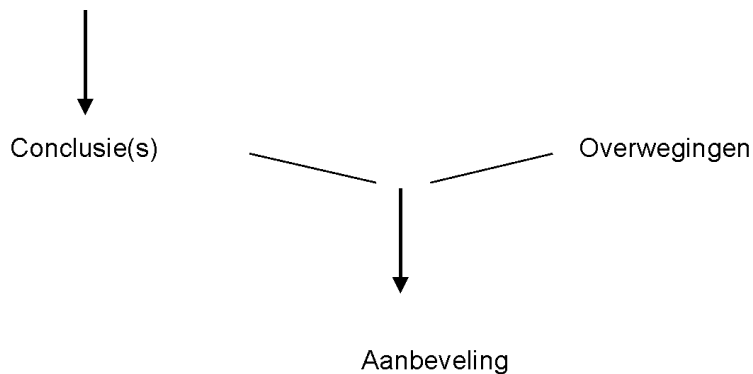
Kwaliteit van bewijs	Interpretatie	Formulering conclusie
Hoog	Er is veel vertrouwen dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect.	Er is bewijs van hoge kwaliteit dat... <i>(Referenties)</i>
Matig	Er is matig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.	Er is bewijs van matige kwaliteit dat... <i>(Referenties)</i>
Laag	Er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.	Er is bewijs van lage kwaliteit dat... <i>(Referenties)</i>
Zeer laag	Er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat... <i>(Referenties)</i>
Formulering algehele kwaliteit van bewijs: hoog/matig/laag/zeer laag		

Methode voor het formuleren van 'Overwegingen'

Naast de evidence uit de literatuur (conclusies) zijn er andere overwegingen die meespelen bij het formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken onder het kopje 'Overwegingen' in de richtlijntekst. Hierin worden de conclusies (op basis van de literatuur) geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de conclusie(s) in combinatie met deze overwegingen.

Per uitgangsvraag:

Samenvatting literatuur



Figuur 1. Van bewijs naar aanbeveling

Bij het schrijven van de overwegingen zijn onderstaande zaken in acht genomen.

1. Kwaliteit van het bewijs

Hoe hoger de algehele kwaliteit van het bewijs, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

2. Balans van gewenste en ongewenste effecten

Hoe groter het verschil is tussen de gewenste en ongewenste effecten, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling. Hoe kleiner dit verschil of hoe meer onzekerheid over de grootte van het verschil, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een conditionele aanbeveling.

Toelichting:

- Bespreken effectiviteit in relatie tot bijwerkingen en complicaties in het licht van de kwaliteit van bewijs, de precisie van de effectgrootte en minimaal klinisch relevant geacht voordeel.
- Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie.
- Aanwezigheid van comorbiditeit.
- Klinisch niet relevantie van het effect.

3. Patiëntenperspectief

Hoe groter de uniformiteit in waarden en voorkeuren van patiënten bij het afwegen van de voor- en nadelen van een interventie, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

4. Professioneel perspectief

Hoe groter de uniformiteit in waarden en voorkeuren van professionals ten aanzien van de toepasbaarheid van een interventie, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

Toelichting:

- Kennis en ervaring met technieken/therapieën.
- Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie.
- Verwachte tijdbesparing.
- Verlies aan tijd door het invoeren van de interventie.

N.B.: de hierna volgende factoren (5, 6 en 7) alleen evalueren als een positief geformuleerde aanbeveling wordt overwogen! Een positief geformuleerde aanbeveling is een aanbeveling waarbij een bepaalde interventie wel 'dient' plaats te vinden (sterk) of wel 'kan worden overwogen' (zwak/conditioneel). Als dat daarentegen juist niet het geval is, is sprake van een negatief geformuleerde aanbeveling.

5. Middelenbeslag

Hoe minder middelen er worden gebruikt (m.a.w. hoe lager de kosten van een interventie zijn vergeleken met de beschouwde alternatieven en andere kosten gerelateerd aan de interventie), des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke aanbeveling. Hoe meer onzekerheid over het middelenbeslag, des te waarschijnlijker wordt een conditionele aanbeveling.

6. Organisatie van zorg

Hoe meer onzekerheid of de geëvalueerde interventie daadwerkelijk op landelijke schaal toepasbaar is, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een conditionele aanbeveling.

Toelichting:

- De beschikbaarheid/aanwezigheid van faciliteiten & medicijnen.
- De wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden/grootte van de verandering in de organisatie-zorgproces/infrastructuur voor implementatie.
- Voorbeeld: een bepaalde diagnostiek of behandeling kan alleen in bepaalde centra worden uitgevoerd in verband met de aanwezigheid van faciliteiten zoals een PET scan.

7. Maatschappelijk perspectief

(Juridische overwegingen/ethische overwegingen/industriële belangen/vergoeding door verzekeraars/politieke en strategische consequenties)

Hoe groter de onzekerheid hierover is, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een conditionele aanbeveling.

Toelichting:

- Indien twee behandelingen even effectief zijn waarvan één behandeling wordt vergoed, zal deze laatste behandeling mogelijk de voorkeur hebben.

Methode voor het formuleren van aanbevelingen

GRADE kent twee soorten aanbevelingen: sterke aanbevelingen of conditionele (zwakke) aanbevelingen. De sterkte van aanbevelingen reflecteert de mate van vertrouwen waarin – voor de groep patiënten waarvoor de aanbevelingen zijn bedoeld - de gewenste effecten opwegen tegen de ongewenste effecten.

Formulering:

- Sterke aanbevelingen: Doe/geef etc. (of er dient.... te worden gegeven/gedaan)
- Zwakke/conditionele aanbevelingen: Overweeg..... te geven/te doen.

Consensus-based methodiek

Naast de evidence-based uitwerking (GRADE) zijn er ook uitgangsvragen via de consensus-based methodiek uitgewerkt. Hierbij zijn de richtlijnteksten ook gebaseerd op evidence, maar is er geen systematisch literatuuronderzoek gedaan en zijn de gevonden studies niet methodologisch beoordeeld.