

Bijlage 7: Methode-ontwikkeling

Elke module van de richtlijn is opgebouwd volgens een vast stramien: uitgangsvraag en aanbevelingen, literatuurbeschrijving, conclusies, overwegingen en referenties.. De antwoorden op de uitgangsvragen (dat zijn de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De uitgangsvragen zijn via de evidence based systematische methodiek uitgewerkt. Daarvoor zijn ze omgezet in een PICO. PICO is een methodiek om de kernelementen uit de onderzoeksvraag te halen; deze vormen de basis voor de zoektermen en dus de literatuursearch. Bij de beantwoording van deze onderzoeksvragen verzorgde een (externe) methodoloog het literatuuronderzoek. Dit betrof het uitvoeren van een systematische literatuursearch, het kritisch beoordelen van de literatuur en het verwerken van de literatuur in evidence tabellen (Bijlage 6). Daarnaast werd door de methodoloog een concept literatuurbespreking met bijbehorende conclusies aangeleverd voor deze onderzoeksvragen. Vervolgens pasten de commissieleden, na overleg met de methodoloog, de concept literatuurbespreking en conclusies aan en stelden overwegingen en aanbevelingen op.

De GRADE-methodiek

De uitgangsvragen van module 3.2, 3.7, 4.3, 4.5 en 4.6 zijn via de evidence based GRADE methodiek uitgewerkt.

Selectie

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

1. Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's)
2. Niet gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (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 onderzoeken starten laag. Vijf factoren verlagen de kwaliteit van de evidentie (beperkingen in onderzoeksopzet, 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	Large effect
Moderate (3)		-1 Serious	+ 1 Large
Low (2)	Observational study	-2 Very serious	+ 2 Very large
Very low (1)		Inconsistency	Dose response
		-1 Serious	+ 1 Evidence of a gradient
		-2 Very serious	All plausible confounding
		Indirectness	+ 1 Would reduce a demonstrated effect, or
		-1 Serious	+ 1 Would suggest a spurious effect when results show no effect
		-2 Very serious	
		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 richtlijncommissie 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 wijzen in dezelfde richting (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 van de algehele kwaliteit van bewijs.
- Op basis hiervan werden de conclusies geformuleerd (zie tabel 2).

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... (Referenties)
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... (Referenties)
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... (Referenties)
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... (Referenties)
Formulering algehele kwaliteit van bewijs: hoog/matig/laag/zeer laag		

Overwegingen en aanbevelingen

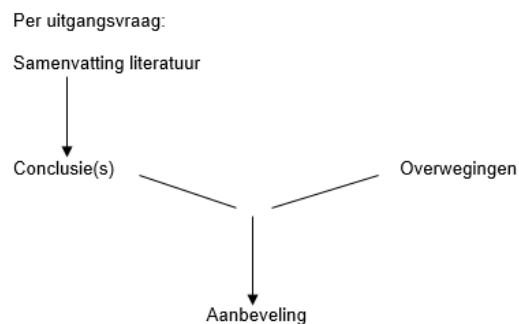
Aanbevelingen in richtlijnen geven een antwoord op de uitgangsvraag. De GRADE methodiek kent twee soorten aanbevelingen: sterke aanbevelingen of conditionele (zwakke) aanbevelingen. De sterkte van de aanbevelingen reflecteert de mate waarin - voor de groep patiënten waarvoor de aanbevelingen zijn bedoeld - de gewenste effecten opwegen tegen de ongewenste effecten.

Formulering:

- Sterke aanbeveling: Doe/geef/etc. (gebiedende wijs)
- Zwakke/conditionele aanbeveling: Overweeg te doen/te geven/etc.

Afwijken

Naast het bewijs 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 (zie Figuur 1).



Figuur 1. Van bewijs naar aanbeveling

Bij de overwegingen zijn onderstaande zaken in acht genomen:

- veiligheid (bijvoorbeeld bijwerkingen, risico's en complicaties);
- patiëntenperspectief (waarden en voorkeuren van de patiënt);

- professioneel perspectief (bijvoorbeeld tijdsbesparing);
- beschikbaarheid, werkbaarheid en wenselijkheid van organisatie van zorg aspecten: kosten, voorzieningen, coördinatie, communicatie, gegevensverwerking, taakverdeling, verantwoordelijkheden, etc.
- kosteneffectiviteit, besteed hierbij aandacht aan het perspectief (maatschappelijk perspectief versus gezondheidszorgperspectief).

Bij overwegingen kan men denken aan alle aspecten die niet vallen onder de systematische literatuuranalyse bij de uitgangsvraag maar wel van belang zijn bij het formuleren van de aanbeveling.

Methodiek bij de uitgangsvragen zonder systematisch literatuuronderzoek

Bij de uitgangsvragen in de inleiding, over het proces, de acute palliatieve sedatie, verslaglegging, zorg voor naasten en zorg voor de zorgverlener is geen systematisch literatuuronderzoek verricht omdat de commissie verwachtte geen onderzoeken te vinden die antwoord geven op de vraag, specifiek voor de Nederlandse situatie.

De aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de commissieleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door (niet systematisch) literatuuronderzoek.

De teksten zijn gebaseerd op evidence, maar de artikelen zijn niet methodologisch beoordeeld. De overwegingen staan onder een apart kopje in de richtlijntekst. Hierin wordt de context van de dagelijkse praktijk beschreven en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties.

Ook in evidence based modules kunnen consensus based aanbevelingen opgenomen zijn.