

Bijlage Methode ontwikkeling

Elk hoofdstuk van de richtlijn bestaat uit een richtlijntekst. De teksten naar aanleiding van de uitgangsvragen zijn opgebouwd volgens het volgende vaste stramien: aanbevelingen, literatuurbespreking, conclusies en overwegingen. De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

Enkele hoofdstukken zijn via de evidence based systematische methodiek uitgewerkt (medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling) en de overige hoofdstukken zijn via de consensus based methodiek uitgewerkt (evidence based systematische methodiek hierbij niet van meerwaarde en/of niet haalbaar).

De GRADE-methodiek

Opbouw

Elke evidence based module/elk evidence based hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd: de uitgangsvraag en aanbevelingen, de onderbouwing (samenvatting literatuur, referentielijst, conclusies en evidence tabellen), de overwegingen en de verantwoording. Voor het evidence based uitwerken van vragen rondom therapeutische interventies hanteren we de GRADE methodiek, voor alle overige uitgangsvragen de consensus based methodiek (zie verder).

De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn, voor zover mogelijk, gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

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 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 onderzoekszet, 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 Imprecision	All plausible confounding + 1 Would reduce a demonstrated effect, or + 1 Would suggest a spurious effect when results

Very low (1)		-1 Serious -2 Very serious Publication bias -1 Likely -2 Very likely	show no effect
---------------------	--	---	----------------

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.

5. Middelenbeslag		
Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen waard?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee of onduidelijk
6. Organisatie van zorg		
Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee of onduidelijk	...
7. Maatschappelijk perspectief		
Zijn voldoende condities van maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee of onduidelijk	...
1. <i>Indien een of meerdere factoren worden geëvalueerd met 'ja' neemt de waarschijnlijkheid van een sterke aanbeveling toe.</i>		
		
Sterkte van de aanbeveling:		sterk / zwak (conditioneel)

Toelichting bij Tabel 3

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: Er dient.... te worden gegeven/gedaan
- Zwakke/conditionele aanbevelingen: Overweeg..... te geven/te doen.

Consensus based methodiek

Methodie

Elke module van de richtlijn/elk hoofdstuk is volgens een vast stramien opgebouwd: de uitgangsvraag en aanbevelingen, de onderbouwing (samenvatting literatuur, referentielijst, conclusies, de overwegingen en de verantwoording).

Consensus based teksten zijn gebaseerd op evidence. Deze evidence is door de werkgroepleden zelf verzameld en verwerkt. Voor consensus based richtlijnteksten is er geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd en worden de artikelen niet methodologisch beoordeeld. Er wordt geen level of evidence toegekend aan de studies en er wordt geen niveau van bewijs toegekend aan de conclusies. De formulering van de conclusie hangt af van de onderliggende artikelen (zie tabel 1 en 2).

Tabel 1. Formulering van conclusies voor diagnostische interventies

Conclusie gebaseerd op	Formulering
<ul style="list-style-type: none">Eén systematische review die ten minste enkele diagnostische studies bevat van goede kwaliteit en waarbij voldoende rekening wordt gehouden met de onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests.Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde diagnostische studies van goede kwaliteit Goede kwaliteit betreft: vergelijking met referentietest, beschrijving indextest en onderzochte populatie, voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten, tevoren gedefinieerde afkapwaarden, blinding van index en referentietest.	Het is aangetoond dat...
<ul style="list-style-type: none">Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde diagnostische studies van matige kwaliteit. Matige kwaliteit betreft: vergelijking met referentietest, beschrijving indextest en onderzochte populatie, maar niet alle kenmerken die bij goede kwaliteit worden genoemd.	Het is aannemelijk dat...
<ul style="list-style-type: none">Eén diagnostische studie (van goede of matige kwaliteit) ofNiet vergelijkend onderzoek	Er zijn aanwijzingen dat...
<ul style="list-style-type: none">Mening van deskundigen (bijvoorbeeld werkgroepleden)	De werkgroep is van mening dat...

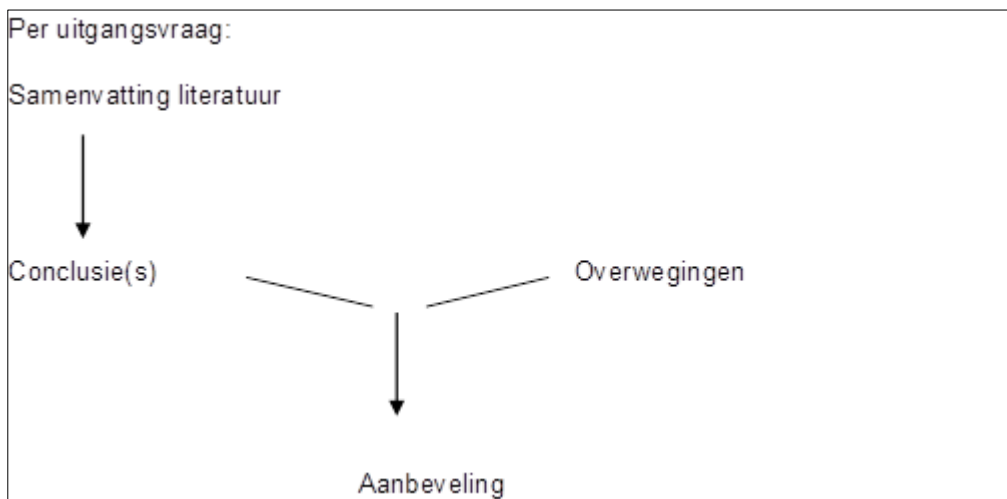
Tabel 2. Formulering van conclusies voor therapeutische interventies

Conclusie gebaseerd op	Formulering
<ul style="list-style-type: none">Eén systematische review die ten minste enkele RCT's van goede kwaliteit en met voldoende omvang bevat ofTen minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde RCT's van goede kwaliteit en voldoende omvang.	Het is aangetoond dat...
<ul style="list-style-type: none">Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde RCT's van matige kwaliteit of onvoldoende omvang ofTwee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle onderzoek)	Het is aannemelijk dat...

<ul style="list-style-type: none"> • Eén RCT van goede kwaliteit en voldoende omvang of • Eén RCT van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle onderzoek) of • Niet vergelijkend onderzoek 	Er zijn aanwijzingen dat...
<ul style="list-style-type: none"> • Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden) 	De werkgroep is van mening dat...

Methodie voor het formuleren van 'Overwegingen'

Naast de conclusies uit de literatuur zijn er andere overwegingen die kunnen meespelen bij het formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken onder het kopje 'Overwegingen' 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. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de conclusie(s) in combinatie met deze overwegingen.



Figuur 1. Van bewijs naar aanbeveling

Checklist 'Overwegingen'

Eén of meerdere conclusies leiden tot één aanbeveling. Bij consensus based richtlijnen kan als hulpmiddel voor de formulering van de aanbeveling één checklist 'Overwegingen' ingevuld. Deze checklist en de bijbehorende uitleg kunnen ook worden gebruikt bij het schrijven van de overwegingen.

Als een bepaald diagnostisch instrument of bepaalde behandeling volgens de conclusies niet werkzaam is, dient geen gebruik gemaakt te worden van dit diagnostisch instrument of deze behandeling. Overwegingen dragen dan niet bij en worden niet beschreven.

Items	A) Wordt het item meegewogen in het opstellen van de concept aanbeveling?	B) Indien ja, beschrijving van deze overwegingen. Deze tekst wordt weergegeven in de richtlijn onder het tabblad 'overwegingen'.
1. Klinische relevantie	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee	
2. Veiligheid		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
3. Patiënten perspectief		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
4. Professioneel perspectief		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
5. Kosten effectiviteit		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
6. Organisatie		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
7. Maatschappij		<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee

Uitleg items checklist 'overwegingen'

1. Klinische relevantie: bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek
 - Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie
 - Consistentie van het beschikbare bewijs uit de verschillende studies
 - Generaliseerbaarheid
 - *Voorbeeld: een bepaalde behandeling kan een significante verbetering van symptomen geven die patiënten echter niet als zodanig ervaren, dus klinisch niet relevant*
2. Veiligheidsissues: bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek
 - Bijwerkingen, risico's of complicaties op korte en lange termijn
 - Gebruik bij co-morbiditeit / gelijktijdig gebruik medicatie en/of interventie
 - *Voorbeeld: fysieke comorbiditeit kan bepaalde behandelingen uitsluiten.*
3. Patiëntenperspectief: bepalen door professionals, patiënten en eventueel literatuuronderzoek
 - Voorkeuren / te verwachten compliance / te verwachten tevredenheid / kwaliteit van leven
 - *Voorbeeld: diagnostiek of behandeling waarvoor minder ziekenhuisbezoek nodig is; behandeling die makkelijker toe te dienen is; behandeling die sneller effect laat zien*
4. Professioneel perspectief: bepalen door professionals

- Kennis en ervaring met technieken/therapie
 - Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie / tijdbesparing of het verlies aan tijd door het invoeren van de interventie
 - Houding, normen en waarden van de professional
 - *Voorbeeld: een nieuwe techniek die nog niet alle professionals beheersen.*
5. Kosteneffectiviteit: bepalen door professionals, indien gewenst en mogelijk kosteneffectiviteitsanalyse door expert
- Kosteneffectiviteit in verhouding tot bestaande ingrepen/behandelingen voor deze ziekte
6. Organisatorische factoren: bepalen door professionals
- 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. Maatschappelijke factoren: bepalen door professionals
- Vergoeding door verzekeraars / Industriële belangen / Ethische overwegingen / Juridische overwegingen / Politieke en strategische consequenties
 - *Voorbeeld: indien twee behandelingen even effectief zijn waarvan één behandeling wordt vergoed, zal deze laatste behandeling worden aanbevolen.*

Checklist formuleren van aanbevelingen

Conclusie	Effect overwegingen op concept aanbeveling	Classificatie aanbeveling	Formulering aanbeveling
Hoge mate van bewijs (het is aangetoond/ aannemelijk)	Versterkt concept aanbeveling of is neutraal	Sterke aanbeveling	Er dient
Hoge mate van bewijs (het is aangetoond/ aannemelijk)	Verzwakt concept aanbeveling	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd
Lage mate van bewijs (er zijn aanwijzingen/ de werkgroep is van mening dat)	Versterkt concept aanbeveling of is neutraal	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd
Lage mate van bewijs (er zijn aanwijzingen /de werkgroep is van mening dat)	Verzwakt concept aanbeveling	Geen aanbeveling	Er kan geen aanbeveling worden gegeven. Optioneel: de werkgroep is van mening dat

Methode voor het formuleren van aanbevelingen

In de praktijk kunnen er per uitgangsvraag meerdere conclusies zijn. Indien er meerdere conclusies bij de uitgangsvraag zijn geformuleerd is het van belang de conclusies te prioriteren. De conclusie die het meest van belang is voor het formuleren van de aanbeveling wordt meegenomen in de checklist 'formuleren van aanbevelingen'.