

Toepassen GRADE voor interventies: tool



Miranda Langendam, Afdeling Epidemiologie en Data Science, Amsterdam UMC
Ton Kuijpers, Nederlands Huisartsen Genootschap

Juni 2022

Inhoudsopgave

Inleiding	3
Doel van de GRADE voor interventies tool	3
Herziening van de tool: belangrijkste wijzigingen	3
Inhoud van de tool	3
Stramien	4
1. Uitgangsvraag	4
2. GRADE bewijstabel	4
2.1. Methode	4
2.2. Resultaten	5
2.3. Conclusies	5
3. Van bewijs naar aanbeveling (Evidence to Decision framework)	7
3.1. Gewenste effecten	7
3.2. Ongewenste effecten	7
3.3. Kwaliteit van bewijs	7
3.4. Waarden en voorkeuren van patiënten	7
3.5. Balans gewenste en ongewenste effecten	8
3.6. Economische overwegingen en kosten-effectiviteit	8
3.7. Gelijkheid (health equity)	8
3.8. Aanvaardbaarheid	8
3.9. Haalbaarheid	9
4. Aanbeveling	9
5. Rationale	10
6. Additionele overwegingen	10
Tutorials en trainingsmateriaal	11
Andere tools en handboeken	11
Trainingsmateriaal en tutorials (selectie)	11
Tool in relatie tot Toetsingskader Kwaliteitsstandaarden en AQUA Leidraad	11
Toelichting ontwikkeling en evaluatie	12
Dankwoord	12
Referenties	13
Bijlage 1 Voorbeeld uitwerking van een uitgangsvraag	16
Bijlage 2 Betekenis van de kwaliteit van bewijs is afhankelijk van context	26

Inleiding

Doel van de GRADE voor interventies tool

Het ontwikkelen van richtlijnen is een proces met vele stappen, dat begint met het vaststellen van het onderwerp van de richtlijn, het betrekken van de relevante partijen en samenstellen van de richtlijnwerkgroep. De GRADE voor interventies tool beschrijft de stappen die hierna komen, van het uitwerken van een uitgangsvraag tot en met het formuleren van de aanbeveling. Wie de relevante partijen zijn, of zouden moeten zijn, en welke partijen deelnemen aan de richtlijnwerkgroep vallen buiten het doel van de tool.

De beoogde gebruikers van de tool zijn ontwikkelaars van richtlijnen. Daarnaast kan de tool gebruikt worden bij het schrijven van Health Technology Assessment (HTA) en soortgelijke rapporten, bijvoorbeeld de beoordelingen van het Zorginstituut. Het gebruik van de tool veronderstelt een basiskennis van evidence-based medicine en evidence-based richtlijnontwikkeling.

Het doel van de tool is het bieden van een leidraad voor het transparant, expliciet en systematisch ontwikkelen van richtlijnen. De inhoud van deze Nederlandstalige GRADE voor interventies tool sluit aan bij de methoden van de internationale GRADE working group. De tool richt zich op de beantwoording van therapeutische uitgangsvragen. Voor de beantwoording van diagnostische vragen is de GRADE voor diagnostiek tool beschikbaar¹.

Herziening van de tool: belangrijkste wijzigingen

De eerste versie van de tool GRADE voor interventies dateert van mei 2014. Doorontwikkeling was noodzakelijk onder meer omdat de criteria voor het gaan van bewijs naar aanbeveling ('overige overwegingen', *evidence to decision*) in de tool niet meer up-to-date zijn, en er nieuwe publicaties van de GRADE working group zijn met betrekking tot het weergeven en verwoording van de resultaten van een GRADE beoordeling. Het format van de herziene tool is zo veel mogelijk gelijk aan de bestaande tool.

Inhoud van de tool

De tool bestaat uit een stramien van een richtlijntekst voor een uitgangsvraag, met toelichting op de verschillende onderdelen van het stramien, verwijzingen naar de relevante publicaties en instructies voor transparante rapportage (Beschrijf). De tool bevat ook een illustratief voorbeeld (Bijlage 1) en een overzicht van gratis toegankelijke tutorials en trainingsmateriaal. Tot slot plaatsen we tool in de context van het Toetsingskader voor kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten² en de AQUA-Leidraad³.

Het stramien van een richtlijntekst voor een uitgangsvraag bestaat uit de volgende onderdelen: achtergrond en uitgangsvraag, GRADE bewijstabel⁴ voor de effecten van een interventie, van bewijs naar aanbeveling ('overige overwegingen'), aanbeveling en rationale. Na de rationale volgen – optioneel – subgroep overwegingen, aandachtspunten voor implementatie overwegingen, monitoring en evaluatie (indicatoren) en kennislacunes.⁵

1 <https://www.zorginzicht.nl/ontwikkeltools/ontwikkelen/grade-voor-diagnostiek>

2 <https://www.zorginzicht.nl/ondersteuning/toetsingskader#toetsingskader-3-0-criteria-voor-kwaliteitsinstrumenten>

3 <https://www.zorginzicht.nl/ontwikkeltools/ontwikkelen/aqua-leidraad>

4 Ook: GRADE tabel / GRADE evidence tabel / Summary of Findings table / GRADE evidence profile

5 In het Engels is er onderscheid tussen 'evidence' en 'proof'. Beide worden in het Nederlands vertaald als 'bewijs'. 'Proof' is sluitend bewijs dat iets waar of niet waar is. 'Evidence' is de informatie die helpt vaststellen of iets waar is, en bevat onzekerheid. In deze tool wordt 'bewijs' in de betekenis van 'evidence' gebruikt.

Stramien

1. *Uitgangsvraag*

Toelichting:

- Uitgangsvragen worden volgens een vast PICO-format (patient – intervention – comparison – outcome) geformuleerd:

Is [interventie A] versus [interventie B⁶] aan te bevelen bij [gezondheidsprobleem en/of populatie]?

Beschrijf:

- Uitgangsvraag volgens PICO format en eventueel achtergrond
- Belangrijke en cruciale uitkomsten (Guyatt, Oxman et al. 2011)
- Beschrijving setting
- Beschrijving perspectief (individuele patiënt, populatie, gezondheidszorg systeem/volksgezondheid) (Alonso-Coello, Schünemann et al. 2016)

2. *GRADE bewijstabel*

Een GRADE bewijstabel is gebaseerd op een systematische samenvatting van de wetenschappelijke literatuur en bestaat uit een samenvatting van onderzoeksresultaten en de kwaliteit van het bewijs (Balslem, Helfand et al. 2011).

De GRADE bewijstabel geeft voor iedere uitkomstmaat (zowel gewenste als ongewenste, dus ook de bijwerkingen) het aantal studies en patiënten/deelnemers, de relatieve en absolute effectschattingen en het 95% betrouwbaarheidsinterval rond de schatting, de zekerheid van deze effectschatting (gradering van de kwaliteit van bewijs), en een conclusie in woorden (Guyatt, Oxman et al. 2011).

Wanneer er geen meta-analyse is uitgevoerd is wordt een beschrijvende samenvatting van de onderzoeksresultaten gegeven (Murad, Mustafa et al. 2017).

Indien er geen of nauwelijks evidence voorhanden is en een beroep moet worden gedaan op 'expert opinion' is het aan te bevelen om hier ook een systematische en transparante aanpak te volgen, bijvoorbeeld via de 'expert evidence approach' (Mustafa, Garcia et al. 2021).

2.1. *Methode*

Toelichting:

- Het doel van de Methode paragraaf is een beschrijving van de methode van het samenvatten van het wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van de interventie.

Beschrijf:

- Geef aan of het uitgangspunt een bestaande systematische review (SR) of andere systematische samenvatting van de evidence (bijvoorbeeld uit een bestaande richtlijn of HTA-rapport) is, of dat zelf een SR van de literatuur is uitgevoerd. Indien gebruik wordt gemaakt van een bestaande SR: beoordeel de methodologische kwaliteit met ROBIS of AMSTAR-2 (Whiting, Savović et al. 2016, Shea, Reeves et al. 2017). Indien zelf een SR gemaakt wordt: gebruik het PRISMA-statement voor rapportage (www.prisma-statement.org).

6 Dit kan een andere interventie zijn, of placebo, geen behandeling, gebruikelijke zorg

2.2. Resultaten

Toelichting:

- In het GRADE Handbook wordt kwaliteit van bewijs (certainty in the/of evidence, quality of the evidence) op de volgende manier gedefinieerd:
 - **Voor richtlijnwerkgroepen:** de kwaliteit van het bewijs weerspiegelt hoe zeker we ervan zijn dat het geschatte effect een bepaalde aanbeveling voldoende kan ondersteunen (oorspr.: *'The quality of evidence reflects the extent to which our confidence in an estimate of the effect is adequate to support a particular recommendation'*).
 - **Voor systematische reviewers:** De kwaliteit van het bewijs weerspiegelt hoe zeker we ervan zijn dat het geschatte effect correct is (oorspr.: *'The quality of evidence reflects the extent to which we are confident that an estimate of the effect is correct'*).
- Daarnaast wordt sinds kort een conceptueel juistere context-gebonden definitie gehanteerd: de kwaliteit van bewijs drukt de zekerheid uit dat het ware effect aan een kant van een gespecificeerde drempelwaarde ligt, of binnen een gespecificeerde range (oorspr.: *'We are rating our certainty that the true effect lies on one side of a particular threshold, or in a particular range'*) (Hultcrantz, Rind et al. 2017). Hieruit volgt dat systematische reviewers, richtlijnwerkgroepen en HTA-ers de drempelwaarde specificeren die zij hanteren (bijvoorbeeld het ontbreken van een effect, of een specifieke grootte van een effect). Een uitgebreide beschrijving staat in Bijlage 2 (Betekenis van kwaliteit van bewijs is context gebonden).
- Het beoordelen van de kwaliteit van bewijs start met het bepalen van de initiële kwaliteit van bewijs (RCTs starten als hoge kwaliteit bewijs, niet-gerandomiseerde studies als lage kwaliteit)⁷, gevolgd door het beoordelen van de factoren voor afwaardering (beperkingen in onderzoeksopzet en -uitvoering, inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid, publicatie bias) en – indien van toepassing – factoren om op te waarderen (sterke associatie, dosis-respons relatie, richting residuele confounding tegengesteld aan richting van het effect) (Balshem, Helfand et al. 2011, Schünemann, Cuello et al. 2019).

Beschrijf:

- Geef de resultaten van de systematische samenvatting van de wetenschappelijke literatuur en de gradering van de kwaliteit van bewijs weer in de GRADE bewijstabel. Geef aan wat de gekozen drempelwaarde(n) zijn. Maak door middel van voetnoten (*Explanations*) de redenen voor af- of opwaarderen duidelijk (Santesso, Carrasco-Labra et al. 2016). Voeg eventueel een korte tekstuele samenvatting toe.

2.3. Conclusies

Toelichting:

- De hier gekozen voorkeursformulering (Tabel 1) sluit aan bij de internationale consensus over 'informative statements' zoals gepubliceerd door de GRADE working group (Santesso, Glenton et al. 2020). Opmerking: in Nederland wordt de onderverdeling naar grootte van het effect niet veel gebruikt. Er kunnen ook andere formuleringen gekozen worden, mits deze de mate van zekerheid van een effectschatting weergeven.

⁷ Wanneer ROBINS-I wordt gebruikt om de risk of bias in de niet-gerandomiseerde studies te beoordelen starten niet-gerandomiseerde studies als hoge kwaliteit van bewijs.

Tabel 1 Gestandaardiseerde formuleringen van resultaten en interpretatie

Grootte van het effect	Suggesties voor het verwoorden van een conclusie (per uitkomstmaat) (vervang X door specifieke interventie, vervang 'verminderen/toenemen' door richting van effect, vervang 'sterfte' door specifieke uitkomst, voeg zo nodig 'in vergelijking met Y' toe)
Kwaliteit van bewijs: hoog⁸	
Groot effect	X resulteert in een grote vermindering / toename van [de sterfte]
Redelijk effect	X vermindert / verhoogt [de sterfte] X resulteert in een vermindering / toename van [de sterfte]
Klein effect (belangrijk)	X vermindert / verhoogt [de sterfte] enigszins X resulteert in enige vermindering / toename van [de sterfte]
Klein effect (triviaal, klein maar niet belangrijk effect of geen effect)	X resulteert niet of nauwelijks in een verschil [in sterfte] X vermindert / verhoogt [de sterfte] niet
Kwaliteit van bewijs: redelijk⁹	
Groot effect	X resulteert waarschijnlijk/mogelijk in een grote vermindering / toename van [de sterfte]
Redelijk effect	X vermindert / verhoogt waarschijnlijk/mogelijk [de sterfte] X resulteert waarschijnlijk in een vermindering / toename van [de sterfte]
Klein effect (belangrijk)	X vermindert / verhoogt [de sterfte] waarschijnlijk/mogelijk enigszins X resulteert waarschijnlijk in enige vermindering / toename van [de sterfte]
Klein effect (triviaal, klein maar niet belangrijk effect of geen effect)	X resulteert waarschijnlijk/mogelijk niet of nauwelijks in een vermindering / toename van [de sterfte] X vermindert / verhoogt [de sterfte] waarschijnlijk niet
Kwaliteit van bewijs: laag¹⁰	
Groot effect	X lijkt te resulteren in een grote vermindering / toename van [de sterfte]
Redelijk effect	X lijkt [de sterfte] te verminderen / verhogen X lijkt te resulteren in een vermindering / toename van [de sterfte]
Klein effect (belangrijk)	X lijkt [de sterfte] enigszins te verminderen / verhogen X lijkt te resulteren in enige vermindering / toename van [de sterfte]
Klein effect (triviaal, klein maar niet belangrijk effect of geen effect)	X lijkt niet of nauwelijks te resulteren in een verschil [in sterfte] X lijkt niet te resulteren in een vermindering / toename van [de sterfte]
Kwaliteit van bewijs: zeer laag¹¹	
Ieder effect	De evidence is zeer onzeker over het effect van X op [de sterfte] X lijkt [de sterfte] te verminderen / verhogen / niet of nauwelijks effect te hebben op [de sterfte] maar de evidence is zeer onzeker.

Bron: Santesso, Glenton et al. 2020 (GRADE guidelines 26). Vertaling: Dutch GRADE Network

8 Hoge kwaliteit bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect

9 Redelijke kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect, maar kan daar substantieel van verschillen

10 Lage kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan substantieel verschillen van het geschatte effect

11 Zeer lage kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt zeer waarschijnlijk substantieel van het geschatte effect

3. Van bewijs naar aanbeveling (Evidence to Decision framework)

Toelichting:

- Het onderdeel van bewijs naar aanbeveling bevat een negental criteria die hieronder worden opgesomd (Alonso-Coello, Oxman et al. 2016, Alonso-Coello, Schünemann et al. 2016, Parmelli, Amato et al. 2017, Moberg, Oxman et al. 2018)¹².
- Om alle belangrijke criteria bij het maken van een aanbeveling in ogenschouw te nemen wordt aangeraden elk van de criteria te beschouwen en een oordeel te vellen. Dit oordeel wordt idealiter onderbouwd door wetenschappelijk bewijs (bij voorkeur een systematische review, inclusief beoordeling van de kwaliteit van bewijs). Omschrijf wanneer dit niet voorhanden is op welke wijze de werkgroep tot het oordeel gekomen is.
- Alle oordelen over de criteria samen, en weging hiervan, bepalen de sterkte van de aanbeveling (Andrews, Guyatt et al. 2013, Andrews, Schünemann et al. 2013). De weging van de oordelen en hoe deze tot de aanbeveling heeft geleid wordt onder woorden gebracht in de rationale.

3.1. Gewenste effecten

- Gewenste effecten zijn bijvoorbeeld een betere overleving, verbetering van de kwaliteit van leven of vermindering van pijn
- Oordeel: de gewenste effecten zijn triviaal, klein, matig, groot
- Onderbouwing: GRADE bewijstabel

3.2. Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten zijn bijvoorbeeld ernstige bijwerkingen, langere ligduur in het ziekenhuis of lagere kans op terugkeer naar werk
- Oordeel: de ongewenste effecten zijn triviaal, klein, matig, groot
- Onderbouwing: GRADE bewijstabel

3.3. Kwaliteit van bewijs

- De algehele kwaliteit van bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomst met de laagste kwaliteit van bewijs
- Oordeel: de algehele kwaliteit van bewijs is hoog, redelijk, laag, zeer laag
- Onderbouwing: GRADE bewijstabel

3.4. Waarden en voorkeuren van patiënten

- Waardering van de uitkomsten door zorggebruikers/patiënten: wegen de gewenste effecten op tegen de ongewenste effecten? Bijvoorbeeld: de grotere kans op overleving versus de kans op ernstige complicaties.
- Oordeel: is er belangrijke onzekerheid over, of variabiliteit in de waardering van de uitkomsten door patiënten: ja / mogelijk wel / mogelijk geen / geen
- Onderbouwing: idealiter een systematische review over waarden en voorkeuren van patiënten (Zhang, Alonso-Coello et al. 2019, Zhang, Coello et al. 2019).
- Voorbeeld van een systematische review over waarden en voorkeuren van patiënten:(Etxeandia-Ikobaltzeta, Zhang et al. 2020)

¹² Voor een handzame beschrijving van de criteria zie <https://ietd.epistemonikos.org/#/help/guidance#guidance-for-judgements-for-each-criterion>

3.5. Balans gewenste en ongewenste effecten

- Bij het bepalen van de balans worden de grootte van de gewenste en ongewenste effecten, de kwaliteit van bewijs en de waarden en voorkeuren van patiënten meegenomen.
- Oordeel: is de balans tussen gewenste en ongewenste effecten ten gunste van interventie A of interventie B: ten gunste van interventie A / mogelijk ten gunste van interventie A / noch ten gunste van interventie A of B / ten gunste van interventie B / mogelijk ten gunste van interventie B
- Onderbouwing: GRADE bewijstabel en oordeel over waarden en voorkeuren van patiënten

3.6. Economische overwegingen en kosten-effectiviteit¹³

- In dit criterium worden de kosten en middelen beoordeeld (Brunetti, Shemilt et al. 2013)
- Oordeel kosten: de kosten zijn groot / matig / verwaarloosbaar / besparingen / grote besparingen
- Oordeel kosten-effectiviteit: ten gunste van interventie A of interventie B: ten gunste van interventie A / mogelijk ten gunste van interventie A / niet ten gunste van interventie A of B / ten gunste van interventie B / mogelijk ten gunste van interventie B
- Onderbouwing: idealiter een systematische review over kosten en kosten-effectiviteit

3.7. Gelijkheid (*health equity*)

- Dit criterium gaat over de vraag of implementatie van de interventie leidt tot verbetering in gezondheid voor alle groepen in de maatschappij, bijvoorbeeld voor alle niveaus van sociaal-economische status. Een interventie waarvoor zelf de kosten moeten betaald, een lange reistijd vergen of waarvoor bepaalde vaardigheden nodig zijn kan leiden tot ongelijkheid (*inequity*) (Akl, Welch et al. 2017, Pottie, Welch et al. 2017, Welch, Akl et al. 2017, Welch, Akl et al. 2017).
- Oordeel: de interventie zal leiden tot een toename / mogelijke toename / mogelijke afname / afname van gezondheidsgelijkheid
- Onderbouwing: idealiter een systematische review over gelijkheid / gezondheidsverschillen

3.8. Aanvaardbaarheid

- Voor de beoordeling van dit criterium moet helder zijn wie de stakeholders zijn. Dit kunnen zorgprofessionals en patiënten (en hun naasten), maar ook zorgverzekeraars, beleidsmakers of andere betrokkenen zijn, afhankelijk van de setting en het gekozen perspectief.
- Oordeel: is de interventie aanvaardbaar voor stakeholders: nee / waarschijnlijk niet / waarschijnlijk wel / wel
- Onderbouwing: idealiter een systematische review over aanvaardbaarheid

13 Niet van toepassing bij individuele patiënt perspectief

3.9. Haalbaarheid

- De balans tussen gewenste en ongewenste effecten kan in het voordeel van de interventie zijn, maar alleen wanneer implementatie van de interventie haalbaar is zal deze leiden tot de verwachte gezondheidswinst. Potentiele implementatie barrières zijn divers van aard, denk aan praktische, technische, juridische en logistieke aspecten, maar ook organisatorische aspecten, professionele interacties of personele capaciteit. Voorbeelden zijn beperkte beschikbaarheid van de interventie of training van zorgpersoneel in het buitenland.
- Een ander voorbeeld is duurzaamheid. Wanneer productie, toediening en/of gebruik van de interventie niet duurzaam is (bijvoorbeeld belastend voor het milieu), weegt dit mee in de beoordeling van haalbaarheid en daarmee de sterkte en richting van de aanbeveling. Bij een vergelijking van twee interventies kunnen de duurzaamheidsaspecten meewegen in de uiteindelijke formulering van de aanbeveling. Wanneer uitwerking van het duurzaamheidsaspect van belang is kan dit ook als additioneel criterium worden uitgewerkt.
- Oordeel: is implementatie van de interventie haalbaar: nee / waarschijnlijk niet / waarschijnlijk wel / wel
- Onderbouwing: idealiter een systematische review over haalbaarheid (toegespitst op de meest belangrijke barrières)

Voorbeeld van een systematische review over gelijkheid, aanvaardbaarheid en haalbaarheid, als onderbouwing voor het oordeel over deze criteria: (D'Alò, De Crescenzo et al. 2020)

4. Aanbeveling

Toelichting:

- De aanbeveling heeft een sterkte (sterk of conditioneel/zwak) en richting (voor of tegen, in uitzonderlijke gevallen neutraal).

Tabel 2 Aanbevelingen en voorbeelden van formuleringen

Sterkte en richting aanbeveling	Betekenis	Voorbeeld van formulering
Sterk voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.	We bevelen [interventie] aan. [Interventie] wordt aanbevolen.
Conditioneel/zwak voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor een meerderheid van de patiënten. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.	Overweeg [interventie], bespreek voor- en nadelen.
Neutraal		
Conditioneel/zwak tegen	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor een meerderheid van patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie niet kiezen.	Wees terughoudend met [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
Sterk tegen	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie niet kiezen.	We bevelen [interventie] niet aan. [Interventie] wordt niet aanbevolen.

5. Rationale

In de rationale staat hoe de richtlijnwerkgroep tot de keuze voor de aanbeveling is gekomen. Daarbij wordt beschreven welke criteria (3.1 - 3.9) zwaar en welke minder zwaar hebben gewogen.

Beschrijf in het geval van een conditionele/zwakke aanbeveling de condities of voorwaarden behorend bij de aanbeveling.

6. Additionele overwegingen

De volgende overwegingen maken deel uit van het GRADE *evidence to decision framework* en kunnen worden toegevoegd:

- Subgroepen van patiënten voor wie specifieke aanbevelingen kunnen gelden
- Aandachtspunten voor implementatie
- Monitoring en evaluatie (indicatoren)
- Kennislacunes

Tutorials en trainingsmateriaal

Andere tools en handboeken

GIN-McMaster guideline checklist (item 8 t/m 14): <https://cebgrade.mcmaster.ca/guidecheck.html>

GRADE handbook <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>

Cochrane Handbook hoofdstuk 14 <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-14>

Trainingsmateriaal en tutorials (selectie)

GRADE online learning modules: <https://cebgrade.mcmaster.ca/index.html>

Cochrane Training Introduction to GRADE: <https://training.cochrane.org/introduction-grade>

INGUIDE training program: <https://inguide.org/>

Tool in relatie tot Toetsingskader Kwaliteitsstandaarden en AQUA Leidraad

Zorginstituut Nederland beheert het Register, een digitaal overzicht van kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten dat voor iedereen toegankelijk en kosteloos te gebruiken is. Met het Register zorgt het Zorginstituut ervoor dat iedereen in Nederland kan zien wat wordt verstaan onder goede zorg en hoe goede zorg gemeten wordt. In het Toetsingskader is uitgewerkt aan welke criteria kwaliteitsinstrumenten moeten voldoen voordat ze in het Register kunnen worden opgenomen.¹⁴ Het Toetsingskader kent acht criteria voor kwaliteitsstandaarden. De GRADE voor interventies tool kan gebruikt worden voor criterium 3: Een kwaliteitsstandaard bevat een verantwoorde beschrijving van de kwaliteit van zorg, in het bijzonder criterium 3.5: Bevat de kwaliteitstandaard een beschrijving van de methode die gebruikt is bij de totstandkoming van de aanbevelingen in de kwaliteitstandaard?

De AQUA-Leidraad geeft partijen in de zorg aandachtspunten en overwegingen voor de ontwikkeling, herziening en implementatie van een richtlijn, module, zorgstandaard of organisatiebeschrijving, die betrekking heeft op (een deel van) een zorgproces en vastlegt wat noodzakelijk is om vanuit het perspectief van de cliënt goede zorg te verlenen.¹⁵ De Leidraad beschrijft een voorbereidingsfase, ontwikkelfase en afrondingsfase. De ontwikkelfase loopt van knelpuntenanalyse tot het ontwikkelen van afgeleide producten. De GRADE voor interventies tool sluit hierbij goed aan, het richtlijnstramien zoals beschreven in deze tool komt overeen met de in de Leidraad genoemde aandachtspunten en overwegingen. Een klein verschil is dat in de Leidraad kosten en andere economische aspecten en kennislacunes als specifieke aandachtspunten genoemd, in de GRADE voor interventies tool zijn deze aspecten onderdeel van het *evidence to decision framework*.

14 <https://www.zorginzicht.nl/binaries/content/assets/zorginzicht/algemeen-ondersteuning/toetsingskader-kwaliteitsstandaarden-en-meetinstrumenten-versie-3.0.pdf>

15 <https://www.zorginzicht.nl/ontwikkeltools/ontwikkelen/aqua-leidraad>

Toelichting ontwikkeling en evaluatie

De herziening van de tool is in concept uitgevoerd door Miranda Langendam (Afdeling Epidemiologie en Data Science, Amsterdam UMC) en Ton Kuijpers (Nederlands Huisartsen Genootschap). De conceptversie is besproken in een overleg van het Dutch GRADE Network op 21 juni 2021. De feedback uit het Dutch GRADE Network is verwerkt tot een volgende versie, deze is voorgelegd aan het Zorginstituut. De tool is besproken met de leden van GENEVER in een webinar op 23 juni 2022; naar aanleiding van de discussie zijn enkele kleine aanpassingen doorgevoerd.

Dankwoord

Wij danken Ilse Verstijnen en Berend Mos van het Zorginstituut, de leden van het Dutch GRADE Network en het GENEVER netwerk voor kritische lezing van eerdere versies van dit rapport. Speciale dank gaat uit naar Hans de Beer voor het vertalen van de gestandaardiseerde formuleringen van resultaten en de definitie van de kwaliteit van het bewijs in context (Bijlage 2).

Referenties

- Akl, E. A., V. Welch, K. Pottie, J. Eslava-Schmalbach, A. Darzi, I. Sola, S. V. Katikireddi, J. Singh, M. H. Murad, J. Meerpohl, R. Stanev, E. Lang, E. Matovinovic, B. Shea, T. Agoritsas, P. E. Alexander, A. Snellman, R. Brignardello-Petersen, D. Gloss, L. Thabane, C. Shi, A. T. Stein, R. Sharaf, M. Briel, G. Guyatt, H. Schünemann and P. Tugwell (2017). "GRADE equity guidelines 2: considering health equity in GRADE guideline development: equity extension of the guideline development checklist." *J Clin Epidemiol* **90**: 68-75.
- Alonso-Coello, P., A. D. Oxman, J. Moberg, R. Brignardello-Petersen, E. A. Akl, M. Davoli, S. Treweek, R. A. Mustafa, P. O. Vandvik, J. Meerpohl, G. H. Guyatt and H. J. Schünemann (2016). "GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines." *Bmj* **353**: i2089.
- Alonso-Coello, P., H. J. Schünemann, J. Moberg, R. Brignardello-Petersen, E. A. Akl, M. Davoli, S. Treweek, R. A. Mustafa, G. Rada, S. Rosenbaum, A. Morelli, G. H. Guyatt and A. D. Oxman (2016). "GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction." *Bmj* **353**: i2016.
- Andrews, J., G. Guyatt, A. D. Oxman, P. Alderson, P. Dahm, Y. Falck-Ytter, M. Nasser, J. Meerpohl, P. N. Post, R. Kunz, J. Brozek, G. Vist, D. Rind, E. A. Akl and H. J. Schünemann (2013). "GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations." *J Clin Epidemiol* **66**(7): 719-725.
- Andrews, J. C., H. J. Schünemann, A. D. Oxman, K. Pottie, J. J. Meerpohl, P. A. Coello, D. Rind, V. M. Montori, J. P. Brito, S. Norris, M. Elbarbary, P. Post, M. Nasser, V. Shukla, R. Jaeschke, J. Brozek, B. Djulbegovic and G. Guyatt (2013). "GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength." *J Clin Epidemiol* **66**(7): 726-735.
- Balshem, H., M. Helfand, H. J. Schünemann, A. D. Oxman, R. Kunz, J. Brozek, G. E. Vist, Y. Falck-Ytter, J. Meerpohl, S. Norris and G. H. Guyatt (2011). "GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence." *J Clin Epidemiol* **64**(4): 401-406.
- Brunetti, M., I. Shemilt, S. Pregno, L. Vale, A. D. Oxman, J. Lord, J. Sisk, F. Ruiz, S. Hill, G. H. Guyatt, R. Jaeschke, M. Helfand, R. Harbour, M. Davoli, L. Amato, A. Liberati and H. J. Schünemann (2013). "GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence." *J Clin Epidemiol* **66**(2): 140-150.
- D'Alò, G. L., F. De Crescenzo, L. Amato, F. Cruciani, M. Davoli, F. Fulceri, S. Minozzi, Z. Mitrova, G. P. Morgano, F. Nardocci, R. Saulle, H. J. Schünemann and M. L. Scattoni (2020). "Acceptability, equity, and feasibility of using antipsychotics in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review." *BMC Psychiatry* **20**(1): 561.
- Etxeandia-Ikobaltzeta, I., Y. Zhang, F. Brundisini, I. D. Florez, W. Wiercioch, R. Nieuwlaat, H. Begum, C. A. Cuello, Y. Roldan, R. Chen, C. Ding, R. L. Morgan, J. J. Riva, Y. Zhang, R. Charide, A. Agarwal, S. Balduzzi, G. P. Morgano, J. J. Yepes-Nuñez, Y. Rehman, I. Neumann, N. Schwab, T. Baldeh, C. Braun, M. F. Rodríguez and H. J. Schünemann (2020). "Patient values and preferences regarding VTE disease: a systematic review to inform American Society of Hematology guidelines." *Blood Adv* **4**(5): 953-968.
- Guyatt, G., A. D. Oxman, E. A. Akl, R. Kunz, G. Vist, J. Brozek, S. Norris, Y. Falck-Ytter, P. Glasziou, H. DeBeer, R. Jaeschke, D. Rind, J. Meerpohl, P. Dahm and H. J. Schünemann (2011). "GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables." *J Clin Epidemiol* **64**(4): 383-394.
- Guyatt, G. H., A. D. Oxman, R. Kunz, D. Atkins, J. Brozek, G. Vist, P. Alderson, P. Glasziou, Y. Falck-Ytter and H. J. Schünemann (2011). "GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes." *J Clin Epidemiol* **64**(4): 395-400.
- Hultcrantz, M., D. Rind, E. A. Akl, S. Treweek, R. A. Mustafa, A. Iorio, B. S. Alper, J. J. Meerpohl, M. H. Murad, M. T. Ansari, S. V. Katikireddi, P. Östlund, S. Tranæus, R. Christensen, G. Gartlehner, J. Brozek, A. Izcovich, H. Schünemann and G. Guyatt (2017). "The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence." *J Clin Epidemiol* **87**: 4-13.

Moberg, J., A. D. Oxman, S. Rosenbaum, H. J. Schünemann, G. Guyatt, S. Flottorp, C. Glenton, S. Lewin, A. Morelli, G. Rada and P. Alonso-Coello (2018). "The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions." *Health Res Policy Syst* **16**(1): 45.

Murad, M. H., R. A. Mustafa, H. J. Schünemann, S. Sultan and N. Santesso (2017). "Rating the certainty in evidence in the absence of a single estimate of effect." *Evid Based Med* **22**(3): 85-87.

Mustafa, R. A., C. A. C. Garcia, M. Bhatt, J. J. Riva, S. Vesely, W. Wiercioch, R. Nieuwlaat, P. Patel, S. Hanson, F. Newall, J. Wiernikowski, P. Monagle and H. J. Schünemann (2021). "GRADE notes: How to use GRADE when there is "no" evidence? A case study of the expert evidence approach." *J Clin Epidemiol* **137**: 231-235.

Parmelli, E., L. Amato, A. D. Oxman, P. Alonso-Coello, M. Brunetti, J. Moberg, F. Nonino, S. Pregno, C. Saitto, H. J. Schünemann and M. Davoli (2017). "GRADE EVIDENCE TO DECISION (EtD) FRAMEWORK FOR COVERAGE DECISIONS." *Int J Technol Assess Health Care* **33**(2): 176-182.

Pottie, K., V. Welch, R. Morton, E. A. Akl, J. H. Eslava-Schmalbach, V. Katikireddi, J. Singh, L. Moja, E. Lang, N. Magrini, L. Thabane, R. Stanev, E. Matovinovic, A. Snellman, M. Briel, B. Shea, P. Tugwell, H. Schunemann, G. Guyatt and P. Alonso-Coello (2017). "GRADE equity guidelines 4: considering health equity in GRADE guideline development: evidence to decision process." *J Clin Epidemiol* **90**: 84-91.

Santesso, N., A. Carrasco-Labra, M. Langendam, R. Brignardello-Petersen, R. A. Mustafa, P. Heus, T. Lasserson, N. Opiyo, I. Kunnamo, D. Sinclair, P. Garner, S. Treweek, D. Tovey, E. A. Akl, P. Tugwell, J. L. Brozek, G. Guyatt and H. J. Schünemann (2016). "Improving GRADE evidence tables part 3: detailed guidance for explanatory footnotes supports creating and understanding GRADE certainty in the evidence judgments." *J Clin Epidemiol* **74**: 28-39.

Santesso, N., C. Glenton, P. Dahm, P. Garner, E. A. Akl, B. Alper, R. Brignardello-Petersen, A. Carrasco-Labra, H. De Beer, M. Hultcrantz, T. Kuijpers, J. Meerpohl, R. Morgan, R. Mustafa, N. Skoetz, S. Sultan, C. Wiysonge, G. Guyatt and H. J. Schünemann (2020). "GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions." *J Clin Epidemiol* **119**: 126-135.

Schünemann, H. J., C. Cuello, E. A. Akl, R. A. Mustafa, J. J. Meerpohl, K. Thayer, R. L. Morgan, G. Gartlehner, R. Kunz, S. V. Katikireddi, J. Sterne, J. P. Higgins and G. Guyatt (2019). "GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence." *J Clin Epidemiol* **111**: 105-114.

Shea, B. J., B. C. Reeves, G. Wells, M. Thuku, C. Hamel, J. Moran, D. Moher, P. Tugwell, V. Welch, E. Kristjansson and D. A. Henry (2017). "AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both." *Bmj* **358**: j4008.

Welch, V. A., E. A. Akl, G. Guyatt, K. Pottie, J. Eslava-Schmalbach, M. T. Ansari, H. de Beer, M. Briel, T. Dans, I. Dans, M. Hultcrantz, J. Jull, S. V. Katikireddi, J. Meerpohl, R. Morton, A. Mosdol, J. Petkovic, H. J. Schünemann, R. N. Sharaf, J. A. Singh, R. Stanev, T. Tonia, M. Tristan, S. Vitols, J. Watine and P. Tugwell (2017). "GRADE equity guidelines 1: considering health equity in GRADE guideline development: introduction and rationale." *J Clin Epidemiol* **90**: 59-67.

Welch, V. A., E. A. Akl, K. Pottie, M. T. Ansari, M. Briel, R. Christensen, A. Dans, L. Dans, J. Eslava-Schmalbach, G. Guyatt, M. Hultcrantz, J. Jull, S. V. Katikireddi, E. Lang, E. Matovinovic, J. J. Meerpohl, R. L. Morton, A. Mosdol, M. H. Murad, J. Petkovic, H. Schünemann, R. Sharaf, B. Shea, J. A. Singh, I. Solà, R. Stanev, A. Stein, L. Thabaneii, T. Tonia, M. Tristan, S. Vitols, J. Watine and P. Tugwell (2017). "GRADE equity guidelines 3: considering health equity in GRADE guideline development: rating the certainty of synthesized evidence." *J Clin Epidemiol* **90**: 76-83.

Whiting, P., J. Savović, J. P. Higgins, D. M. Caldwell, B. C. Reeves, B. Shea, P. Davies, J. Kleijnen and R. Churchill (2016). "ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed." *J Clin Epidemiol* **69**: 225-234.

Zhang, Y., P. Alonso-Coello, G. H. Guyatt, J. J. Yepes-Nuñez, E. A. Akl, G. Hazlewood, H. Pardo-Hernandez, I. Etxeandia-Ikobaltzeta, A. Qaseem, J. W. Williams, Jr., P. Tugwell, S. Flottorp, Y. Chang, Y. Zhang, R. A. Mustafa, M. X. Rojas and H. J. Schünemann (2019). "GRADE Guidelines: 19. Assessing the certainty of evidence in the importance of outcomes or values and preferences-Risk of bias and indirectness." *J Clin Epidemiol* **111**: 94-104.

Zhang, Y., P. A. Coello, G. H. Guyatt, J. J. Yepes-Nuñez, E. A. Akl, G. Hazlewood, H. Pardo-Hernandez, I. Etxeandia-Ikobaltzeta, A. Qaseem, J. W. Williams, Jr., P. Tugwell, S. Flottorp, Y. Chang, Y. Zhang, R. A. Mustafa, M. X. Rojas, F. Xie and H. J. Schünemann (2019). "GRADE guidelines: 20. Assessing the certainty of evidence in the importance of outcomes or values and preferences-inconsistency, imprecision, and other domains." J Clin Epidemiol **111**: 83-93.

Bijlage 1 Voorbeeld uitwerking van een uitgangsvraag

Het voorbeeld is afkomstig van het NHG. Het stramien is duidelijk herkenbaar, met enkele aanpassingen passend bij de organisatie.

Inhalatiecorticosteroiden bij COVID-19

Dit betreft een gepubliceerde tekst door het NHG binnen de NHG-Standaard COVID-19, het format voor het formuleren van aanbevelingen dat het NHG hanteert is gebaseerd op de tool GRADE voor interventie maar kan op sommige onderdelen enigszins afwijken. Zie voor online-versie [NHG Standaard COVID-19](#).

Samenvatting van het bewijs

Uitgangsvraag

Is een inhalatiecorticosteroid (I) aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met milde tot matige klachten in de huisartsenpraktijk (P)?

Tabel 1 PICO

Populatie	Bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met milde tot matige klachten in de huisartsenpraktijk
Interventie	Inhalatiecorticosteroid
Vergelijking	Placebo Geen behandeling of gebruikelijke zorg
Uitkomstmaten	<u>Cruciaal</u> Ziekenhuisopname of zuurstofbehoefte Overlijden <u>Belangrijk</u> (Duur tot aan) verdwijnen van COVID-19-klachten Vermindering van (luchtweg)klachten (hoesten, dyspneu) Bijwerkingen

Achtergrond

Onderzoeken naar patiëntkarakteristieken van opgenomen COVID-19-patiënten toonden een onverwacht laag aantal astma- en COPD-patiënten. Nadat in vitro studies lieten zien dat inhalatiecorticosteroiden (ICS) in staat waren om virusreproductie van COVID-19 in de luchtwegen te verminderen, ontstond de hypothese dat ICS mogelijk een bijdrage leveren aan het voorkomen van klinische achteruitgang bij SARS-CoV-2-infecties. Het is onduidelijk of het gebruik van ICS effectief is bij patiënten met milde en matige COVID-19-klachten in de huisartsenpraktijk.

Methoden

In april 2021 is een literatuurzoekactie naar systematische reviews en gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) uitgevoerd in PubMed, Embase, bioRxiv (biorxiv.org), Preprints (preprints.org), EuropePMC (europepmc.org) en Medrxiv (medrxiv.org). Zie bijlage 1 Zoekstrategie en Bijlage 2 Selectie van de literatuur. Om geen recente onderzoeken te missen werd de zoekactie in oktober 2021 herhaald.

Resultaten

Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde 2 RCT's naar de effectiviteit van budesonide ten opzichte van gebruikelijke zorg op [Ramakrishnan 2021, Yu 2021].

Onderzoekskarakteristieken

Een open-label RCT (fase 2, STOIC) waarin patiënten met milde COVID-19-symptomen (< 7 dagen) werden gerandomiseerd over budesonide inhalatie (800 microgram 2 dd, mediane duur 7 dagen) of gebruikelijke zorg (n = 146; Engeland; eerstelijnspatiënten; gemiddeld 45 jaar (range: 19-79 jaar); 58% vrouw, mediane duur symptomen: 3 dagen; percentage PCR bevestigde COVID-19: 94%) [Ramakrishnan 2021]. De follow-upduur bedroeg 28 dagen. Patiënten die de afgelopen 7 dagen inhalatiecorticosteroiden of systemische corticosteroiden gebruikten, zijn geëxcludeerd. Het onderzoek werd voortijdig gestaakt, omdat onafhankelijke analyse liet zien dat verdere inclusies geen effect meer zouden hebben op de resultaten.

Een open-label RCT (PRINCIPLE) waarin patiënten met COVID-19-symptomen (< 14 dagen) met hogere kans op complicaties (leeftijd \geq 65 jaar of \geq 50 jaar met comorbiditeit) werden gerandomiseerd over budesonide inhalatie (800 microgram 2 dd voor 14 dagen) of gebruikelijke zorg (PCR bevestigde COVID-19-subgroep: n = 1959; Engeland; eerstelijnspatiënten; gemiddeld 64 jaar; 52% vrouw, mediane duur symptomen: 6 dagen; 11% gevaccineerd met 1 dosis) [Yu 2021]. Patiënten die al inhalatiecorticosteroiden of systemische corticosteroiden gebruikten, zijn geëxcludeerd. De follow-upduur bedroeg 28 dagen.

Zie bijlage 2 Onderzoekskarakteristieken voor een gedetailleerde beschrijving van de onderzoekskarakteristieken.

Effectiviteit en bijwerkingen

Zie tabel 2 voor de samenvatting van de resultaten. De resultaten konden niet worden gepoold vanwege het verschil in onderzoekspopulatie. Conclusies zijn gebaseerd op de resultaten van de PRINCIPLE-trial (tabel 2) die een bevestiging vormden van de eerdere resultaten van de fase 2 STOIC-trial. Over de uitkomst 'vermindering van (luchtweg)klachten' werd niet gerapporteerd. De tijd tot aan verdwijnen van COVID-19-symptomen (zelfrapportage van deelnemers) is gepresenteerd als mediane tijd tot aan het verdwijnen van klachten. Daarnaast is gepresenteerd hoeveel deelnemers op dag 14 klachtenvrij waren.

Conclusie

Patiënten \geq 65 jaar of 50-64 jaar met comorbiditeit met mild tot matige klachten van COVID-19

- Budesonide verlaagt mogelijk de kans op ziekenhuisopname of overlijden (2% lagere kans; kwaliteit van bewijs: laag).
- Budesonide verkort waarschijnlijk de duur van COVID-19-klachten met gemiddeld 3 dagen (kwaliteit van bewijs: redelijk).

Tabel 2 – Effecten van budesonide inhalatie ten opzichte van gebruikelijke zorg bij patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten (< 14 dagen) met hogere kans op complicaties

Uitkomst Follow-uptermijn	Onderzoekresultaten en metingen	Absolute verschil		Kwaliteit van bewijs (zekerheid van het effect)	Samenvatting
		Gebruikelijke zorg	Budesonide		
Ziekenhuisopname/ overlijden ¹ (28 dagen)	Odds ratio: 0.75 (BCI 95% 0.55-1.03) Gebaseerd op data van 1856 patiënten in 1 onderzoek ² Follow-up 28 dagen	88 per 1000	68 per 1000	Laag door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ³	Budesonide verlaagt mogelijk de kans op ziekenhuisopname of overlijden.
Tijd tot aan verdwijnen van klachten (28 dagen)	Gemeten met: dagen Schaal: - Hoger beter Gebaseerd op data van 1856 patiënten in 1 onderzoek ² Follow-up 28 dagen	15 Mediaan	12 Mediaan	Redelijk door ernstige risico op bias ⁴	Budesonide verkort waarschijnlijk de duur van COVID-19- klachten.

1. Absolute verschil in ziekenhuisopname/overlijden is gecorrigeerd voor leeftijd en comorbiditeit.
2. Yu, 2021 (PRINCIPLE-trial).
3. **Risico op bias: Ernstig.** Onzekerheid over vergelijkbaarheid van gerandomiseerde groepen i.v.m. subgroepanalyse van PCR+ bevestigde COVID-19-patiënten. Bovendien zijn er deelnemers meegenomen die gerandomiseerd zijn naar gebruikelijke zorg voordat de budesonidegroep geopend werd. Voor ontbreken van blindering van deelnemers en behandelaars (open-label RCT) is niet afgewaardeerd, omdat gegevens over ziekenhuisopname en overlijden uit huisarts- en ziekenhuisdossiers werden gebruikt; **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Betrouwbaarheidsinterval overschrijdt grens klinische relevantie (2% minder ziekenhuisopnames).
4. **Risico op bias: Ernstig.** Onzekerheid over vergelijkbaarheid van gerandomiseerde groepen. Geen blindering van deelnemers en behandelaars (open-label RCT).

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen	Substantieel nettovoordeel van de aanbevolen interventie
<p><i>Patiënten ≥ 65 jaar of 50-64 jaar met comorbiditeit met mild tot matige klachten van COVID-19</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Budesonide verlaagt mogelijk de kans op ziekenhuisopname of overlijden (2% lagere kans). • Budesonide verkort waarschijnlijk de duur van COVID-19-klachten met gemiddeld 3 dagen. <p>Mogelijke bijwerkingen die vaak (1-10%) voorkomen bij het gebruik zijn: orofaryngeale candidiasis, milde irritatie van de keelholte, slikproblemen, heesheid, hoest en droge mond. Soms (0,1-1%) komen tremor, slaapstoornissen, psychomotorische hyperactiviteit, depressie, angst, agressie, cataract, wazig zien, spierspasmen en spierkrampen voor. Zelden (0,01-0,1%) komen allergische reacties, bronchospasmen en glaucoom (na maanden of jaren gebruik) voor [Kenniskbank, geraadpleegd 30-04-21, Lareb, geraadpleegd 30-04-21, SmPC-test Budesonide].</p> <p><i>Keuze ICS</i></p> <p>In de huidige onderzoeken is alleen gekozen voor budesonide. Er is daarom vooralsnog geen direct bewijs voor de werkzaamheid van andere ICS bij COVID-19. In de NHG-Standaard Astma wordt geen voorkeur uitgesproken voor een bepaald ICS, omdat er vanuit farmacologisch oogpunt geen verschillen te verwachten zijn voor wat betreft effectiviteit, veiligheid, bijwerkingen, en toepasbaarheid. Wel kunnen de middelen verschillen in onder andere gebruiksgemak (doseerfrequentie) en kosten. Voor gebruik bij COVID-19 verwachten we vanuit farmacologisch oogpunt ook geen verschil in werking.</p>	

Kwaliteit van bewijs

Laag

De kwaliteit van bewijs is laag wegens een ernstig risico op bias en door onnauwkeurigheid (de betrouwbaarheidsintervallen voor de primaire uitkomsten overschrijden de grens voor klinische relevantie).

Waarden en voorkeuren

Geen substantiële variatie verwacht

De werkgroep verwacht, mede op basis van het perspectief van enkele patiënten, dat het merendeel van de patiënten de mogelijke voordelen (verkorting van de klachtenduur met ongeveer 3 dagen en 2% lagere kans op ziekenhuisopname of overlijden) vindt opwegen tegen de kans op mogelijke bijwerkingen.

Kosten

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De kosten voor ICS in hogere doseringen gedurende 14 dagen zijn rond de 15-40 euro (medicijnkosten.nl, geraadpleegd op 18-05-21).

Aanvaardbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

De werkgroep verwacht dat de meeste patiënten de behandeling acceptabel zullen vinden, gezien de korte duur en potentiële voordelen.

Haalbaarheid

Geen belangrijke issues met de aanbevolen interventie

Een ICS is een veelgebruikt geneesmiddel bij astma en COPD, waarmee de huisarts veel ervaring heeft. Wel is een juiste inhalatietechniek essentieel voor de behandeling. Er dient aandacht te zijn voor eventuele patiëntgebonden factoren die een adequaat gebruik in de weg kunnen staan, zoals kortademigheid die goed inademen belemmert, of onvermogen om de instructies te begrijpen. Deze potentiële haalbaarheidsproblemen kunnen (deels) worden ondervangen door het gebruik van een voorzetskamer en hulp bij de toediening.

Rationale

- Op basis van het huidige bewijs verkort het gebruik van ICS waarschijnlijk de duur van de COVID-19-klachten met ongeveer 3 dagen. Daarnaast verlaagt het gebruik van ICS mogelijk de kans op ziekenhuisopname en/of sterfte. De bekende bijwerkingen van (kortdurend) ICS-gebruik zijn mild. Ook het aantal gerapporteerde bijwerkingen van een hoge dosering in de studies is laag.
- De werkgroep is van mening dat zij op basis van de momenteel beschikbare gegevens een zwakke aanbeveling voor het gebruik van een hoge dosering ICS door een specifieke groep COVID-19-patiënten in de eerste lijn kan geven.

Dit advies sluit aan bij het *interim position statement* van het NHS.

<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/interim-position-statement-inhaled-budesonide-for-adults-50-years-and-over-with-covid-19/>

Aanbeveling (zwak / voor)

Overweeg ICS voor te schrijven bij COVID-19-patiënten die contact opnemen met de huisarts vanwege klachten die < 14 dagen bestaan en:

- 65 jaar zijn of
- 50-64 jaar met comorbiditeit met een verhoogd risico op een ernstig beloop van COVID-19

met 1 van deze kenmerken:

- niet (volledig) gevaccineerde patiënten
- gevaccineerde patiënten die verondersteld 'non-responder' zijn
- overige gevaccineerde patiënten die ondanks vaccinatie matig-ernstige klachten ontwikkelen.

Neem de ernst van de klachten mee in de afweging ICS voor te schrijven en weeg factoren mee die van invloed zijn op de kans op een ernstig beloop bij de betreffende patiënt. Bespreek de voor- en nadelen met de patiënt: ICS verkorten waarschijnlijk de duur van de COVID-19-klachten met gemiddeld 3 dagen; mogelijk verlaagt het de kans op ziekenhuisopname of overlijden (2% lagere kans). De bekende bijwerkingen van (kortdurend) ICS-gebruik zijn mild.

Toelichting op non-responder: denk hieraan bij patiënten met een ernstig gecompromiteerd immuunsysteem, bijvoorbeeld na een orgaantransplantatie (zie voor de patiëntgroepen die in aanmerking komen voor een derde vaccinatie de website van het RIVM).

Referenties

- LCI. Richtlijn COVID-19. Geraadpleegd september 2021a. [Ga naar bron: LCI. Richtlijn COVID-19.](#)
- Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:763-72.
- Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* 2021;398:843-55.
- Kennisbank KNMP. Geraadpleegd op 30-04-2021.

Bijlage 1 Zoekstrategie

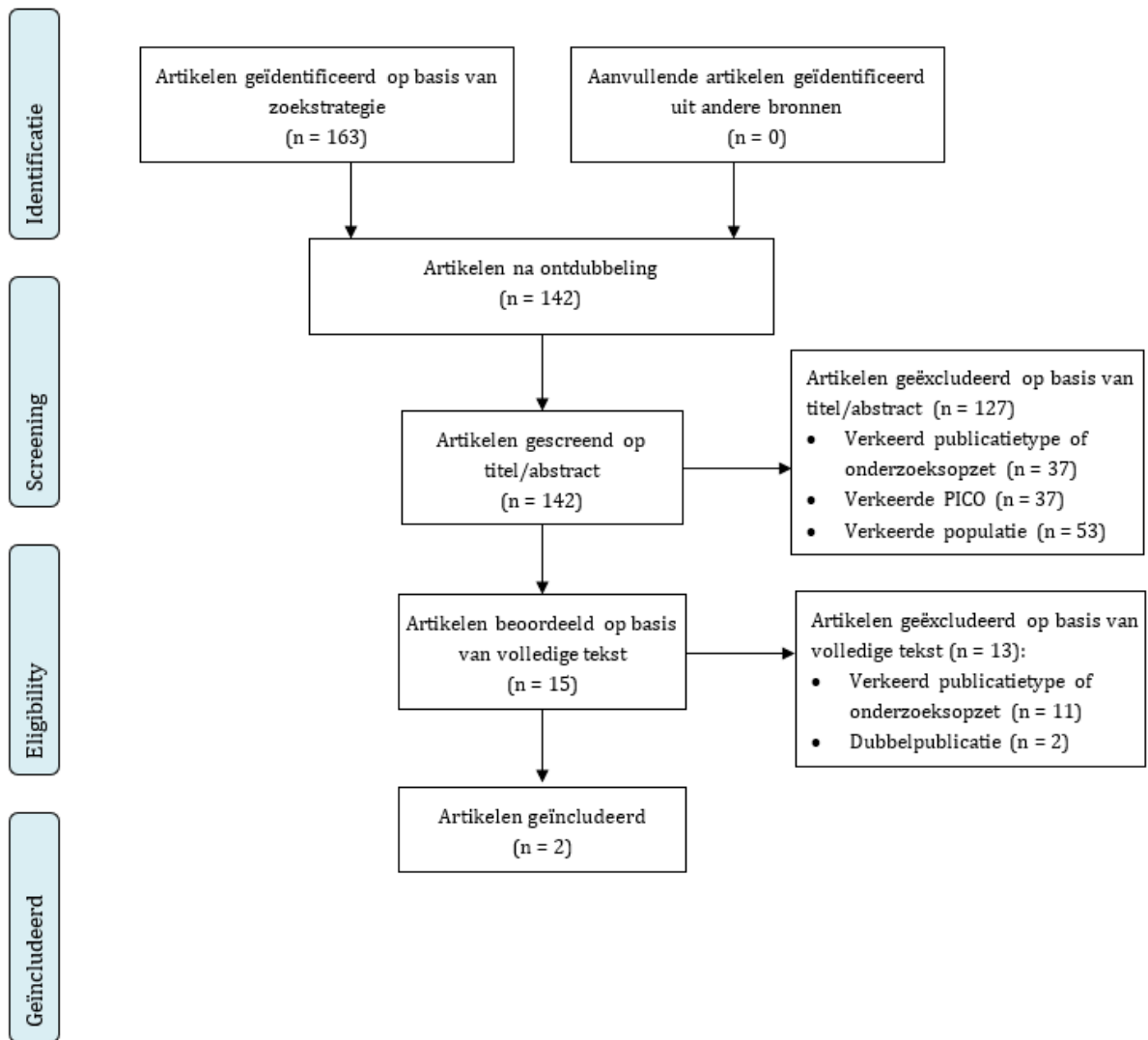
Uitgangsvraag	Is een inhalatiecorticosteroïd (I) aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met milde tot matige klachten in de huisartsenpraktijk (P)?
Zoekdatum	20-04-2021 (update 04-10-2021)
Database	PUBMED (28 resultaten)
Zoektermen	<p>("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR ("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemy[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR "covid 19"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR ("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19 Testing"[Mesh] OR "COVID-19 Vaccines"[Mesh] OR "pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept] OR "post-acute COVID-19 syndrome" [Supplementary Concept] OR "spike protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept] OR "nucleocapsid phosphoprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "mRNA-1273 vaccine" [Supplementary Concept] OR "Ad5-nCoV vaccine" [Supplementary Concept] OR "Covid-19 aAPC vaccine" [Supplementary Concept] OR "lentiviral minigene vaccine of COVID-19 coronavirus" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 stress syndrome" [Supplementary Concept] OR "ChAdOx1 COVID-19 vaccine" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 post-intensive care syndrome" [Supplementary Concept] OR "ORF1ab polyprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR ("ORF8 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF6 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7b protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF3a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "membrane protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "envelope protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept]) AND ("Budesonide"[Mh] OR budesonid*[tiab] OR Pulmicort[tiab] OR Rhinocort[tiab] OR Horacort[tiab] OR Entocort[tiab] OR "Fluticasone"[Mh] OR "ciclesonide" [Supplementary Concept] OR "Beclomethasone"[Mh] OR fluticason*[tiab] OR flixtotide[tiab] OR flovent[tiab] OR beclomethason*[tiab] OR beclometason*[tiab] OR beclo*[tiab] OR beclazon*[tiab] OR beclamet[tiab] OR ciclesonid*[tiab] OR ("Glucocorticoids"[Mh] OR "Glucocorticoids" [Pharmacological Action] OR corticosteroid*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab]) AND ("Nebulizers and Vaporizers"[Mh] OR "Administration, Inhalation"[Mh] OR "Aerosols"[Mh] OR inhal*[tiab] OR nebuli*[tiab] OR vapori*[tiab] OR atomi*[tiab] OR aerosol*[tiab] OR intranasal[tiab] OR nasal[tiab] OR spray[tiab] OR sprays[tiab]))) AND (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR metaanaly*[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR "Systematic Review" [Publication Type] OR systematic[sb] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR prisma[tiab] OR preferred reporting items[tiab] OR prospero[tiab] OR ((systemati*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti] OR structured literature[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti])) OR systematic review*[tiab] OR scoping review*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR structured literature review*[tiab] OR systematic qualitative review*[tiab] OR systematic quantitative review*[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematized review[tiab] OR systematised review[tiab] OR systemic review[tiab] OR systematic literature review*[tiab] OR systematic integrative literature review*[tiab] OR systematically review*[tiab] OR scoping literature review*[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic integrative review*[tiab] OR systematic</p>

evidence review[tiab] OR Systematic integrative literature review*[tiab] OR Systematic mixed studies review*[tiab] OR Systematized literature review*[tiab] OR Systematic overview*[tiab] OR Systematic narrative review*[tiab] OR ((systemati*[tiab] OR literature[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR structured[tiab] OR comprehensive*[tiab] OR systemic*[tiab]) AND search*[tiab]) OR (Literature[tj] AND review[tj] AND (database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR search*[tiab])) OR ((data extraction[tiab] OR data source*[tiab]) AND study selection[tiab]) OR (search strategy[tiab] AND selection criteria[tiab]) OR (data source*[tiab] AND data synthesis[tiab]) OR medline[tiab] OR pubmed[tiab] OR embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR ((critical[tj] OR rapid[tj]) AND (review*[tj] OR overview*[tj] OR syntheses*[tj])) OR (((critical*[tiab] OR rapid*[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (search*[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab]))) OR metasyntheses*[tiab] OR meta-syntheses*[tiab])) OR ("randomized controlled trial"[pt] OR rct[tiab] OR ((random*[tiab] AND (controlled[tiab] OR control[tiab] OR placebo[tiab] OR versus[tiab] OR vs[tiab] OR group[tiab] OR groups[tiab] OR comparison[tiab] OR compared[tiab] OR arm[tiab] OR arms[tiab] OR crossover[tiab] OR cross-over[tiab]) AND (trial[tiab] OR study[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR triple[tiab]) AND (masked[tiab] OR blind*[tiab]))) OR pragmatic clinical trial*[tiab] OR practical clinical trial*[tiab] OR non-inferiority trial*[tiab] OR noninferiority trial*[tiab] OR superiority trial*[tiab] OR equivalence clinical trial*[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR "randomised clinical trial"[tiab]))

Database	EMBASE (41 resultaten)
Zoektermen	<p>('coronavirus disease 2019'/exp OR (('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*':ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py)</p> <p>AND</p> <p>('budesonide'/exp OR budesonid*:ab,ti,kw OR Pulmicort:ab,ti,kw OR Rhinocort:ab,ti,kw OR Horacort:ab,ti,kw OR Entocort:ab,ti,kw OR 'fluticasone'/exp OR 'ciclesonide'/exp OR 'beclometasone'/exp OR fluticason*:ab,ti,kw OR flixotide:ab,ti,kw OR flovent:ab,ti,kw OR beclomethason*:ab,ti,kw OR beclometason*:ab,ti,kw OR beclo*:ab,ti,kw OR beclazon*:ab,ti,kw OR beclamet:ab,ti,kw OR ciclesonid*:ab,ti,kw OR (('glucocorticoid'/exp OR corticosteroid*:ab,ti,kw OR glucocorticoid*:ab,ti,kw) AND ('inhalational drug administration'/exp OR 'aerosol'/exp OR 'inhaler'/exp OR 'aerosol generator'/exp OR 'nebulizer'/exp OR inhal*:ab,ti,kw OR nebuli*:ab,ti,kw OR vapor*:ab,ti,kw OR atomi*:ab,ti,kw OR aerosol*:ab,ti,kw OR intranasal:ab,ti,kw OR nasal:ab,ti,kw OR spray:ab,ti,kw OR sprays:ab,ti,kw))</p> <p>AND (('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntheses*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab) OR ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR</p>

	'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti)) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial'/it OR 'note'/it)
Database	Preprints via: Google Scholar, bioRxiv (biorxiv.org), Preprints (preprints.org), EuropePMC (europepmc.org), Medrxiv (medrxiv.org) (69 resultaten)
Zoektermen	Via WHO-database (https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/ incl MedrXiv, biorXiv, ArXiv, etc.) (tw:(budesonid*)) 36 resultaten, excl medline 24 resultaten tw:"inhaled corticosteroids" OR tw:"inhaled glucocorticoids" 83 resultaten, excl medline 50 resultaten Via Google Scholar intitle:"budesonide" intitle:"inhaled corticosteroids" intitle:"inhaled glucocorticoids" covid19 covid 19 2019ncov 2019 ncov cov coronavirus 2019 novell new coronavirus cov" trial* filter vanaf 2020 ca. 20 resultaten

Bijlage 2 Selectie van de literatuur



Bijlage 3 Onderzoekskarakteristieken

Study reference	Patient characteristics	Interventions	Outcome measures	Effect sizes	Comments
<p>Ramakrishnan, 2021</p> <p>STOIC trial NCT04416399</p> <p>Study design: Open-label RCT</p> <p>Setting: Community in Oxfordshire, UK</p> <p>Duration of follow-up: 28 days</p>	<p>Patient group: adults within 7 days of the onset of mild COVID-19 symptoms recruited between July 16 and Dec 9, 2020.</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 years - new onset of symptoms suggestive of COVID-19 e.g. new onset cough and/or fever, and/or loss of smell or taste within 7 days <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - recent use (within 7 days) of inhaled or systemic glucocorticoids - known allergy or contraindication to inhaled budesonide. <p>All patients N: 146 Mean age: NR</p> <p>Group 1 N: 73 Mean (range) age: 44 (19-71) Drop outs: 3 (1 withdrew consent due to allocation, 1 needed urgent care before visit, 1 discontinued intervention because too burdensome)</p> <p>Group 2 N: 73 Mean (range) age: 45 (19-79) Drop outs: 4 (3 withdrew consent due to allocation, 1 needed urgent care before visit)</p>	<p>Group 1 Inhaled budesonide (Pulmicort Turbuhaler); two puffs twice a day; total dose 1600µg</p> <p>Group 2 Usual care</p>	<p>% patients needing urgent care</p> <p>% patients without symptoms at day 14</p> <p>Median (95% btbh-i) time until clinical recovery, days</p> <p>Number (%) adverse event</p>	<p>Group 1: 2/73 (2.7%) Group 2: 11/73 (15.1%)</p> <p>Group 1: 63/70 (90.0%) Group 2: 48/69 (69.6%)</p> <p>Group 1: 7 (6-9) Group 2: 8 (7-11)</p> <p>Total Group 1: 5 (7%) Group 2: 0 Sore throat Group 1: 4 Group 2: 0 Dizziness Group 1: 1 Group 2: 0</p>	<p>Funding: National Institute for Health Research Biomedical Research Centre and AstraZeneca</p> <p>Limitations: Open-label RCT: no blinding</p>
<p>Yu, 2021</p> <p>PRINCIPLE research group ISRCTN86534580</p> <p>Study design: Open-label RCT</p> <p>Setting: Community care, nationwide, multicenter. UK</p> <p>Duration of follow-up: 28 days</p>	<p>Patient group: adults within 14 days of the onset of mild COVID-19 symptoms recruited between November 27, 2020 and March 31, 2021.</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 years - new onset of symptoms suggestive of COVID-19 e.g. new onset cough and/or fever, and/or loss of smell or taste within 14 days <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - already taking inhaled or systemic corticosteroids - contraindication to inhaled budesonide - unable to use inhaler <p>All patients N: 1959 Mean age: 64.2 (SD 7.6) years</p> <p>Group 1 N: 833 Mean age: 64.7 (SD 7.3) years Drop outs: 46</p> <p>Group 2 N: 1126 Mean age: 63.8 (SD 7.8) years Drop outs: 57</p>	<p>Group 1 Inhaled budesonide (Pulmicort Turbuhaler); 800µg twice daily for 14 days</p> <p>Group 2 Usual care</p>	<p>% COVID-19-related hospitalizations/deaths</p> <p>Median (95% BCI) time until clinical recovery, days</p>	<p>Group 1: 6.8% (4.1-10.2%) Group 2: 8.8% (5.5-12.7%)</p> <p>Group 1: 12 (10-14) Group 2: 15 (12-18)</p>	<p>Funding: University of Oxford from UK Research and Innovation and the Department of Health and Social Care through the National Institute for Health Research</p> <p>Limitations: Open-label RCT: no blinding Uncertainty about comparability of randomized groups due to subgroup analysis of PCR + confirmed COVID-19 patient</p>

BCI=Bayesian credible interval

Bijlage 2 Betekenis van de kwaliteit van bewijs is afhankelijk van context

Bron: Hultcrantz, M., D. Rind, E. A. Akl, S. Treweek, R. A. Mustafa, A. Iorio, B. S. Alper, J. J. Meerpohl, M. H. Murad, M. T. Ansari, S. V. Katikireddi, P. Östlund, S. Tranæus, R. Christensen, G. Gartlehner, J. Brozek, A. Izcovich, H. Schünemann and G. Guyatt (2017). "The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence." *J Clin Epidemiol* **87**: 4-13.

Vertaling in het Nederlands door Hans de Beer, 2021

In het GRADE handbook wordt kwaliteit van bewijs (quality of evidence) gedefinieerd als:

Voor richtlijnwerkgroepen: *de kwaliteit van het bewijs weerspiegelt hoe zeker we ervan zijn dat het geschatte effect een bepaalde aanbeveling voldoende kan ondersteunen* (oorspr.: The quality of evidence reflects the extent to which our confidence in an estimate of the effect is adequate to support a particular recommendation).

Voor systematic reviewers: *De kwaliteit van het bewijs weerspiegelt hoe zeker we ervan zijn dat het geschatte effect correct is.* (oorspr.: The quality of evidence reflects the extent to which we are confident that an estimate of the effect is correct).

Het uit 2017 daterende paper 'The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence' van Hultcrantz et al. biedt een ander, juist perspectief op wat we bedoelen met kwaliteit van bewijs. Hierin wordt gesteld: 'We are *not* rating certainty *in point estimates*, but rather certainty that *the true effect lies in a particular range (...)*'. Dit wordt geïllustreerd met het bekende plaatje (

Figure 1). Deze figuur laat zien dat het niet om de puntschatter gaat maar om de range van effecten, namelijk of het 95% betrouwbaarheidsinterval van plausibele effecten al of niet een drempelwaarde kruist.

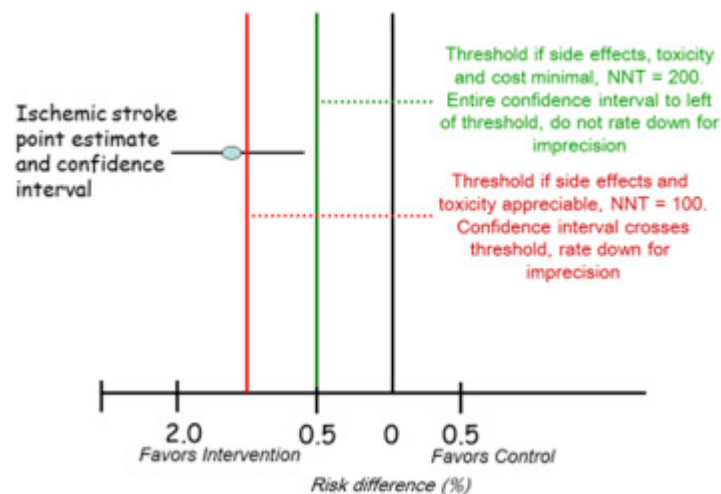


Figure 1. Rating certainty that the true effect lies in a particular range: an illustration from previous GRADE writings

De betekenis van kwaliteit van bewijs is in Hultcrantz et al. nader uitgewerkt, afhankelijk van de specifieke setting. Er worden drie typen settings onderscheiden:

- ontbreken van een specifieke context, primair geschikt voor systematic reviews en HTA,
- gedeeltelijke context aanwezig, primair geschikt voor systematic reviews en HTA,

- volledige context aanwezig, primair geschikt voor klinische richtlijnen.

Tabel 1 geeft aan wat de definitie is kwaliteit van bewijs en hoe een specifieke drempelwaarde of range wordt bepaald. Er zijn dus vier verschillende definities:

1. Hoe zeker we ervan zijn *dat het effect ligt in het betrouwbaarheidsinterval.*
2. Hoe zeker we ervan zijn *dat het effect van de ene interventie verschilt van dat van een andere interventie*
3. Hoe zeker we zijn *van een specifieke grootte van een effect* (geen of triviaal, klein, matig, groot)
4. Hoe zeker we er voor elke uitkomstmaat van zijn dat het netto-effect niet van richting (positief→negatief of negatief →positief) verandert indien je dit evalueert voor het ene of het andere einde van een certainty range.

Tabel 1. Mogelijke manieren voor het bepalen van drempelwaarden of ranges en de betekenis van kwaliteit van bewijs

Setting	Mate van aanwezige context	Drempelwaarde of range	Bepalen van drempelwaarde of range	Betekenis van kwaliteit van bewijs
Primair geschikt voor SRs en HTA	Geen	Range: 95% betrouwbaarheids-interval	<p>Gebruik van boven- en ondergrens van 95% betrouwbaarheids-interval, wat impliceert dat beoordeling van onnauwkeurigheid geen standaardonderdeel is van de beoordeling van de kwaliteit van bewijs</p> <p>Deze benadering is niet aan te raden: het is namelijk mogelijk dat je stelt dat je <i>erg zeker</i> bent van een zeer onnauwkeurig resultaat omdat je 'imprecision' niet hebt beoordeeld.</p>	<p>Hoe zeker we ervan zijn <i>dat het effect ligt in het betrouwbaarheidsinterval</i>. (Oorspr: Certainty that the effect lies within the confidence interval)</p>
Primair geschikt voor SRs en HTA	Geen	Odds Ratio \neq 1, Risk Ratio \neq 1, Hazard Ratio \neq 1, Risicoverschil \neq 0	Gebruik de drempelwaarde voor ontbreken van een effect	<p>Hoe zeker we ervan zijn <i>dat het effect van de ene interventie verschilt van dat van een andere interventie</i>. (Oorspr: Certainty that the effect of one treatment differs from another)</p>
Primair geschikt voor SRs en HTA	Deels	Specifieke grootte van een effect	Een klein effect kan worden gedefinieerd als klein genoeg om een interventie <i>niet</i> te overwegen wanneer er aanzienlijke bijwerkingen of kosten zijn	<p>Hoe zeker we zijn <i>van een specifieke grootte van een effect</i> (geen of triviaal, klein, matig, groot). (Oorspr: Certainty in a specified magnitude of effect for one outcome (e.g. no or trivial, small, moderate or large)</p>
Geschikt voor klinische richtlijnen	Volledig	Drempelwaarde wordt bepaald door alle kritieke uitkomstmaten te beschouwen	Beschouw de range van alle mogelijke effecten voor alle kritieke uitkomstmaten en houd daarbij in gedachten het te nemen besluit (aanbeveling) en de waarden en voorkeuren die daarbij een rol spelen	<p>Hoe zeker we er voor elke uitkomstmaat van zijn dat het netto-effect niet van richting (positief→negatief of negatief →positief) verandert indien je dit evalueert voor het ene of het andere einde van een certainty range. (Oorspr: For each outcome, ratings represent our confidence that the direction of the net effect (positive of negative) will not differ from one end of the certainty range to the other)</p>

