

Tool GRADE voor interventies

Ton Kuijpers
Hans de Beer,
namens de werkgroep GRADE_NL

1 mei 2014

Inhoudsopgave

Inleiding	2
Doel van deze tool	2
Inhoud van de tool	3
Toelichting ontwikkeling en evaluatie	11
Voorbeeld van de uitwerking van een uitgangsvraag	13
Bijlage 1 Bepalen van patiëntrelevante uitkomstmaten	16
Bijlage 2 Van bewijs naar aanbeveling	18

Inleiding

In 2012 verscheen het rapport 'Toepassen van GRADE in Nederland'. Doel van dit rapport is om in een samenwerkingsverband tussen de verschillende richtlijnorganisaties in Nederland een voorstel te maken voor een stramien voor een richtlijntekst voor uitgangsvragen betreffende interventies¹, gebaseerd op de GRADE-methodologie. GRADE staat voor Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

De directe aanleiding voor dit rapport was dat het adopteren van de GRADE-methodologie consequenties heeft voor het stramien van een richtlijntekst, zoals dat in Nederland in het kader van de EBRO-methodiek gangbaar was. Een van de aspecten van dit stramien is het specificeren van uitkomstmaten bij een interventie. Binnen de EBRO-methodiek werd geen onderscheid gemaakt naar aard en relatief belang van uitkomstmaten. In de GRADE-benadering daarentegen staan uitkomstmaten centraal die voor de patiënt van belang zijn. Een uitkomstmaat als botdichtheid bijvoorbeeld is voor een persoon met osteoporose niet direct van belang, het optreden of voorkomen van een fractuur daarentegen wel. Aan een uitkomstmaat als sterfte of overleven zal bijvoorbeeld vaak een groter belang worden toegekend dan aan een fractuur. Een ander belangrijk verschil is dat in de GRADE-benadering de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat én voor de 'body van evidence' wordt bepaald en niet per artikel zoals in de EBRO-methodiek gebruikelijk was.

Doel van deze tool

Kennis van de methodologie van evidence-based richtlijnontwikkeling is van belang voor richtlijnmethodologen, overige werkgroepleden en zorgverleners (zij het minder vergaand). Het beoogde doel van deze tool is het bieden van een stramien voor een richtlijntekst over (preventieve of therapeutische) interventies aan werkgroepen (methodologen en overige leden). Hiermee kan de GRADE-methode op een stapsgewijze en transparante manier worden toegepast zodat een aanbeveling op een gestructureerde manier tot stand komt.

Deze tool is primair bedoeld voor richtlijnmethodologen. Overige werkgroepleden kunnen met deze tool de toegepaste methodiek volgen.

Deze tool is gebaseerd op het rapport 'Toepassen van GRADE in Nederland' en er is gebruik gemaakt van nieuwe inzichten opgedaan tijdens bijeenkomsten van de GRADE Working Group in 2012 en 2013.²

Voor algemene informatie over GRADE wordt verwezen naar de website van de internationale GRADE working group: www.gradeworkinggroup.org. Zie voor meer informatie over het beoor-

¹ Onder interventies worden preventieve en therapeutische interventies verstaan.

² Deze nieuwe inzichten zijn deels verwoord in de serie artikelen over GRADE in de Journal of Clinical Epidemiology, en deels ontleend aan het werk van de DECIDE-GRADE collaboration en vooral verwoord in de documenten van work package 5 (<http://www.decide-collaboration.eu/WP5>). Relevante titels van de artikelen zijn opgenomen in de literatuurlijst (zie pagina 10).

delen en graderen van literatuur hoofdstuk 11 'Beoordelen en graderen van wetenschappelijk bewijs' uit het 'Handboek evidence-based richtlijnontwikkeling' (Van Everdingen et al, 2014).

Inhoud van de tool

Kader Stramien van een richtlijntekst voor een uitgangsvraag

Titel paragraaf

1. Achtergrond

- Korte introductie op de achtergrond van de uitgangsvraag.
- Uitgangsvraag (opgesteld volgens vast format (PICO).
- Belangrijke en cruciale uitkomstmaten (en grenzen voor klinische relevantie) benoemen (met bijlage)
- Beschrijving relevante setting.

2. Methode

2.1 Zoeken en selecteren van literatuur

- Geef aan of is uitgegaan van bestaande SR(s) of dat zelf een SR van de literatuur is uitgevoerd.
- Beperkte beschrijving zoekstrategie en selectie van de literatuur (inclusief tabel met selectiecriteria: o.a. patiënten, interventies, uitkomstmaten, exclusiecriteria) (met uitgebreide toelichting in bijlagen).

3. Resultaten

3.1 Beschrijving studies

- Aantal gevonden studies, studieontwerp, totale n.
- Beschrijving van de patiëntengroepen, interventies en uitkomstmaten.

3.2 Kwaliteit van bewijs

- Beschrijving van de kwaliteit van bewijs op basis van de factoren binnen GRADE om af te waarderen (beperkingen in studieopzet en -uitvoering, inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid, publicatie bias) of op te waarderen (sterke associatie, dosis-respons relatie, richting residuele confounding tegengesteld aan richting van het effect (met bijlage van GRADE profielen en/of summary of findings tabellen).

3.3 Effectiviteit

- Kwantificeer de effectiviteit zoveel mogelijk en druk deze bij voorkeur uit in absolute risicoreducties en NNTs met de 95%-betrouwbaarheidsintervallen of in gestandaardiseerde gemiddelde verschillen / effect sizes (WMD/SMD) met 95% betrouwbaarheidsintervallen (met bijlagen van (meta-)analyses).

3.4 Bijwerkingen / complicaties

- Idem als bij effectiviteit. In plaats van NNTs worden dan NNHs vermeld.

3.5 Bewijs met betrekking tot waarden en voorkeuren (optioneel)

- Beschrijf de surveys, vignette studies en divers kwalitatief onderzoek zoals focusgroepen of diepte-interviews,

3.6 Kosteneffectiviteit (optioneel)

3.7 Aanvaardbaarheid en haalbaarheid (optioneel)

- Beschrijf (voor zover er wetenschappelijk literatuur aanwezig is) het bewijs.

Vervolg op volgende pagina

4. Conclusies³

Kwaliteit van bewijs

hoog / matig / laag / zeer laag	<i>Uitkomstmaat X₁</i> Er is (veel / matig / geringe / zeer geringe) zekerheid over het bestaan van een klinisch relevant voordeel (of nadeel van interventie A ten opzichte van interventie B. ⁴ Referenties (1 ^{ste} auteur, jaartal)
hoog / matig / laag / zeer laag	<i>Uitkomstmaat X₂</i> Er is (veel / matig / geringe / zeer geringe) zekerheid over het bestaan van een klinisch relevant voor- of nadeel van interventie A ten opzichte van interventie B. Referenties (1 ^{ste} auteur, jaartal)

Algehele kwaliteit van bewijs = hoog / matig / laag / zeer laag⁵

5. Van bewijs naar aanbeveling

Toelichting op welke van de volgende factoren in welke mate de (sterkte van) aanbevelingen hebben bepaald (met formulier in bijlage):

- Kwaliteit van bewijs
- Balans tussen voor- en nadelen van de interventie
- Waarden en voorkeuren van patiënten en professionals
- Middelenbeslag (kosten)
- Aanvaardbaarheid⁶
- Haalbaarheid⁷

³ Alternatieve optie is om een conclusie op basis van de algehele kwaliteit van bewijs te formuleren. Voorbeeld: Er is (veel / matig / geringe / zeer geringe) zekerheid over het bestaan van klinisch relevante voordelen (of nadelen) van interventie A ten opzichte van interventie B. Daarnaast kan het inzichtelijk zijn een tabel met de samenvatting van de resultaten te presenteren.

⁴ Deze voorkeursformulering sluit aan bij de definities van de verschillende niveaus van kwaliteit van bewijs; zie ad 3.2. Kwaliteit van bewijs op pagina 6. Uiteraard kunnen andere formuleringen gekozen worden, mits deze de mate van zekerheid van een effectschatting weergeven.

⁵ De algehele kwaliteit van bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

⁶ Het betreft hier de vraag of de aan te bieden interventie aanvaardbaar is voor de voornaamste stakeholders, gegeven het relatief belang dat zij hechten aan de gewenste en ongewenste effecten van de aan te bieden interventie; gegeven de termijn waarop en bij wie zich de baten, nadelen en kosten voordoen, en gegeven hun ethische en morele waarden.

6. Aanbevelingen

Het wordt geadviseerd om bij sterke aanbevelingen gebruik te maken van termen zoals 'dienen of behoren' en bij zwakke (conditionele) aanbevelingen de verschillende opties aan te geven.

7. Referentielijst

8. Bijlagen

- Bepaling belang patiëntrelevante uitkomstmaten (en grenzen voor klinische relevantie)
- Literatuursearch
- Literatuurselectie
- Evidence tabellen
- GRADE Profiles
- SoF (Summary of findings)-tabellen (optioneel)
- Meta-analyses (optioneel)
- Van bewijs naar aanbeveling (optioneel)

Toelichting bij het stramen van een richtlijntekst voor een therapeutische uitgangsvraag

1. Achtergrond

Uitgangsvragen worden volgens een vast PICO-format (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*) geformuleerd:

Format uitgangsvraag gericht op interventies

Dient [interventie] versus [vergelijkende interventie] gebruikt worden te worden bij [gezondheidsprobleem]?⁸

Cruciale uitkomstmaten

Aan het begin van het richtlijntraject worden patiëntrelevante uitkomstmaten vastgesteld door de richtlijnwerkgroep.⁹ De patiëntrelevante uitkomstmaten worden onderverdeeld in cruciale, belangrijke en niet-belangrijke uitkomstmaten aan de hand van een scoresysteem van 1 tot 9. Uitkomstmaten met een gemiddelde score van 7 tot 9 zijn cruciaal voor het nemen van een beslissing; een score tussen 4 en 6 zijn belangrijk maar niet cruciaal, en tussen 1 en 3 zijn niet be-

⁷ Het betreft hier de vraag of de aan te bieden optie daadwerkelijk implementeerbaar is gegeven de aanwezigheid van belemmerende en bevorderende factoren.

⁸ De werkgroep heeft ervoor gekozen aan te sluiten bij de Guideline Development Tool. De Engelstalige formulering in de Guideline Development Tool is: Should [intervention] versus [comparison] be used for [health problem and/or population]? De uitkomstmaten (*outcome*) zijn hier niet in de vraag opgenomen omdat dit binnen de GRADE-methodiek een opsomming van uitkomstmaten betreft. Een alternatieve optie is om één uitkomstmaat te noemen in de uitgangsvraag/PICO met een voetnoot waarin de overige (cruciale) uitkomstmaten worden genoemd.

⁹ Patiënt relevante uitkomstmaten kunnen worden ontleend aan de wetenschappelijke literatuur, verslagen van focusgroepbijeenkomsten, en/of directe inbreng van patiëntvertegenwoordigers en zorgprofessionals. Voorbeelden van patiëntrelevante uitkomstmaten zijn: mortaliteit, morbiditeit, kwaliteit van leven, of functionele status.

langrijk voor het nemen van een beslissing. Uitkomstmaten kunnen gunstige en ongunstige effecten (zoals bijwerkingen) betreffen. Voor bijvoorbeeld het vaststellen van het effect van fosfaatverlagende medicatie bij nierfalen zijn mortaliteit en het optreden van myocardinfarct en fracturen cruciale uitkomstmaten, pijn is een belangrijke maar niet cruciale uitkomstmaat en flatulentie als bijwerking van de therapie wordt als niet-belangrijke uitkomstmaat vastgesteld. De belangrijke en cruciale uitkomstmaten worden in deze paragraaf benoemd. Zie bijlage 1 voor een toelichting hoe het vaststellen van de cruciale uitkomstmeten en het bepalen van het relatief belang kan gebeuren.

2. Methode

2.1 Zoeken en selecteren van literatuur

Geef aan of is uitgegaan van bestaande SR(s) of dat zelf een SR van de literatuur is uitgevoerd. Indien gebruik is gemaakt van een al bestaande review geef dan aan wat de AMSTAR-score is (<http://www.amstar.ca/>). Het advies is om alleen SR's te gebruiken die positief scoren op minimaal 8 van de 11 items. Indien gebruik wordt gemaakt van (buitenlandse) richtlijnen van andere organisaties wordt geadviseerd dezelfde voorwaarde te stellen aan het onderdeel samenvatting van het bewijs.

Beschrijf kort de zoekstrategie (o.a. de databases waarin gezocht is en de zoektermijn), geef de belangrijkste Mesh-termen, verwijs naar een plaats waar de volledige zoekstrategie is te vinden. Presenteer in een tabel de selectiecriteria (o.a. onderzoeksontwerp, patiënten, interventies, uitkomstmaten en exclusiecriteria) die zijn gehanteerd bij de selectie van de literatuur (met eventueel een toelichting in een bijlage). Het is van belang aan te geven op welke setting de uitgangsvraag betrekking heeft (bijvoorbeeld eerstelijns of arbeidsgeneeskundige setting).

3. Resultaten

3.1 Beschrijving studies

Afhankelijk van de gekozen aanpak (uitgegaan van een bestaande SR of het zelf uitvoeren van een SR) kan de beschrijving meer of minder uitgebreid zijn. In het eerste geval kan in veel gevallen worden volstaan met een korte samenvatting van de studies en een verwijzing naar de SR. Beschrijf minimaal het aantal gevonden studies, studieontwerp, totale n en geef een beschrijving van de patiëntengroepen, interventies en uitkomstmaten. Indien zelf een SR of een update van een SR is uitgevoerd wordt geadviseerd de selectie van de literatuur te rapporteren met PRISMA-stroomdiagram (www.prisma-statement.org) voor rapportage van de selectie van de literatuur.

3.2 Kwaliteit van bewijs

Indien gebruik wordt gemaakt van een bestaande SR is het wenselijk om de resultaten samen te vatten in een GRADE evidence profiel, zeker als de review geen gebruik heeft gemaakt van GRADE voor het beoordelen en graderen van het bewijs. Beschrijf de kwaliteit van bewijs op basis van de factoren binnen GRADE om af te waarderen (beperkingen in studieopzet en uitvoering, inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid, publicatie bias) of op te waarderen (sterke associatie, dosis-respons relatie, richting residuele confounding tegengesteld aan richting van

het effect (met verwijzing naar GRADE evidence profielen in de bijlage). De kwaliteit van bewijs weerspiegelt de mate van zekerheid dat de schatting van het effect correct is. Zie kader 'Definitie kwaliteit van bewijs' hieronder.

Tevens wordt de algehele kwaliteit van het bewijs bepaald. Deze algehele kwaliteit van bewijs is een gecombineerde score van de kwaliteit van bewijs van alle patiëntrelevante uitkomsten. Deze score wordt in het algemeen bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.¹⁰

Zie voor meer informatie hoofdstuk 11 'Beoordelen en graderen van wetenschappelijk bewijs' uit het 'Handboek evidence-based richtlijnontwikkeling' (Van Everdingen et al, 2014).

¹⁰ Voor uitzonderingen op deze regel wordt de lezer verwezen naar Guyatt (2013c).

Kader Definitie kwaliteit van bewijs

Kwaliteit	Interpretatie
Hoog	Het werkelijk effect ligt dicht in de buurt van de schatting van het effect.
Matig	Het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.
Laag	Het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.
Zeer laag	Het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.

3.3 Effectiviteit

Kwantificeer de effectiviteit zoveel mogelijk en druk deze bij voorkeur uit in absolute risicoreducties en NNTs met de 95%-betrouwbaarheidsintervallen of in gestandaardiseerde gemiddelde verschillen / effect sizes (WMD/SMD) met 95% betrouwbaarheidsintervallen.

3.4 Bijwerkingen / complicaties

Hier gelden dezelfde principes die genoemd zijn in paragraaf 3.3. Geef ook aan indien er geen informatie over bijwerkingen en/of complicaties gevonden is.

3.5 Bewijs met betrekking tot waarden en voorkeuren

Beschrijf de surveys en divers kwalitatief onderzoek die in de wetenschappelijke literatuur werden gevonden. Beschrijf hier ook de resultaten die uit eigen kwalitatief onderzoek (bijvoorbeeld focusgroepen) naar voren kwamen.

3.6 Kosteneffectiviteit (optioneel)

Geef hier aan wat resultaten zijn van studies naar kosteneffectiviteit. Geef ook aan indien niet gezocht is naar studies over kosteneffectiviteit en er geen informatie bekend is.

3.7 Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Beschrijf resultaten van onderzoek naar aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de (concept)aanbeveling. Geef ook aan indien niet gezocht is naar studies en er geen informatie bekend is.

4. Conclusie

De hier gekozen voorkeursformulering sluit aan bij de definities van de verschillende gradaties van zekerheid over gewenste en ongewenste effecten; zie kader Definitie kwaliteit van bewijs. Uiteraard kunnen andere formuleringen gekozen worden, mits deze de mate van zekerheid van een effectschatting weergeven. De algehele mate van zekerheid wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de geringste mate van zekerheid over het effect.

5. Van bewijs naar aanbeveling¹¹

Geef een toelichting op welke van de volgende factoren in welke mate de (sterkte van) aanbevelingen hebben bepaald (zie bijlage 2 voor een raamwerk voor het proces 'Van bewijs naar aanbeveling'):

- Kwaliteit van bewijs
- Balans tussen voor- en nadelen van de interventie
- Waarden en voorkeuren van patiënten en professionals
- Middelenbeslag (kosten)
- Aanvaardbaarheid van de interventie (optie of alternatief)
- Haalbaarheid van de interventie (optie of alternatief)

6. Aanbevelingen

Het wordt geadviseerd aan te sluiten bij de definities die door de GRADE Working group gehanteerd worden voor sterke en zwakke (conditionele) aanbevelingen waarbij 'de sterkte van een aanbeveling de mate van vertrouwen reflecteert dat voor de groep van patiënten voor wie de aanbevelingen zijn bedoeld, de gewenste effecten zwaarder wegen dan de ongewenste effecten, of omgekeerd de ongewenste effecten zwaarder wegen dan de gewenste effecten'.

Kader Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen

	sterke aanbeveling	zwakke (conditionele) aanbeveling
Patiënten	De meeste patiënten willen de aanbevolen actie en enkel een klein deel niet.	De meerderheid van de patiënten wil de aanbevolen actie, maar een groot deel niet.
Clinicus	De meeste patiënten zouden volgens de aanbeveling behandeld moeten worden.	Wees voorbereid om patiënten te ondersteunen bij het nemen van een beslissing die past bij hun eigen waarden en voorkeuren.
Beleidsmakers	De aanbeveling kan worden voorgeschreven als beleid in de meeste situaties	Discussie met en betrokkenheid van stakeholders is hier van belang.

Het wordt geadviseerd om bij sterke aanbevelingen gebruik te maken van termen zoals 'dienen of behoren' en bij zwakke (conditionele) aanbevelingen de verschillende opties aan te geven.

8. Bijlagen

De volgende bijlagen kunnen beschikbaar worden gesteld ter ondersteuning van de richtlijn-tekst:

- Bepaling belang patiëntrelevante uitkomstmaten (en grenzen voor klinische relevantie)
- Literatuursearch
- Literatuurselectie
- Evidence tabellen
- GRADE Profiles
- SoF (Summary of findings)-tabellen (optioneel)

¹¹ De werkgroep is voorstander van de term 'van bewijs naar aanbeveling' omdat deze benaming zo dicht mogelijk komt bij het karakter van de stap in het proces. In de voorheen gebruikte EBRO-systematiek werd deze stap in het proces 'overige overwegingen' genoemd.

- Meta-analyses (optioneel)
- Van bewijs naar aanbeveling (optioneel)

Literatuur Tool GRADE voor interventies

- De Beer, J.J.A., T Kuijpers, werkgroep GRADE_NL (2012). *Toepassen van GRADE in Nederland*.
- Kuijpers T, Niel-Weise M, Langendam M, Scholten RJPM. Beoordelen en graderen van wetenschappelijk bewijs. In: Everdingen, J.J.E. van, D.H.H. Dreesens, J.S. Burgers, J.A. Swinkels, T.A. van Barneveld; G. D. E. M. van der Weijden (2014). *Handboek evidence-based richtlijnontwikkeling: een leidraad voor de praktijk*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, Springer Media.
- Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, Brozek J, Norris S, Meerpohl J, Djulbegovic B, Alonso-Coello P, Post PN, Busse JW, Glasziou P, Christensen R, Schünemann HJ (2013a). 'GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes'. *Journal of Clinical Epidemiology* 66(2):158-72.
- Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, Johnston BC, Karanicolas P, Akl EA, Vist G, Kunz R, Brozek J, Kupper LL, Martin SL, Meerpohl JJ, Alonso-Coello P, Christensen R, Schunemann HJ (2013b). GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology* 66(2):173-83.
- Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, Atkins D, Kunz R, Montori V, Jaeschke R, Rind D, Dahm P, Akl EA, Meerpohl J, Vist G, Berliner E, Norris S, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ (2013c). GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology* 66(2):151-7.
- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, Nasser M, Meerpohl J, Post PN, Kunz R, Brozek J, Vist G, Rind D, Akl EA, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013 Jul;66(7):719-25.

Toelichting ontwikkeling en evaluatie

Bij de ontwikkeling van het rapport waarop deze tool grotendeels is gebaseerd waren de volgende personen en organisaties betrokken¹²:

	Naam	Organisatie
Voorzitter	Hans de Beer	CBO
Secretaris	Ton Kuijpers	NHG
Werkgroepleden	Miranda Langendam	AMC
	Laetitia Veerbeek,	IKNL
	Daphne Stemkens	IKNL
	Erik Hendriks	KNGF
	Roeland Geijer	NHG
	Miranda Kurver	NHG
	Barbara Niël-Weise,	KIMs
	Koert Burger	KIMs
	David Bruinvels	NVAB
	Leonie Venmans	NVK
	Piet Post	POST VOOR ZORG
	Mariska Tuut	PROVA
	Marleen Hermens	Trimbos Instituut

De werkgroep heeft vier keer vergaderd.

Evaluatie

De tool¹³ is geëvalueerd in een aantal richtlijntrajecten. In de tabel hieronder staat een overzicht van de richtlijnen en de betrokken personen in deze evaluatie.

Richtlijn	Prospectief/ Retrospectief	Betrokken personen	Organisatie
Urinsteinlijden (NHG)	prospectief	Ton Kuijpers	NHG
Richtlijn diagnose, behandeling, begeleiding en beoordeling van patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom	prospectief	Ton Kuijpers Hans de Beer	CBO
Niet- traumatische knieproblemen (NHG)	prospectief	Ton Kuijpers	NHG
Richtlijn Stotteren	prospectief	Hans de beer	CBO
Multidisciplinaire richtlijn astma (LAN)	prospectief	Mariska Tuut	PROVA
Standaard COPD (NHG)	prospectief	Mariska Tuut	PROVA
Richtlijn slaapstoornissen bij ouderen (NIV)	prospectief	Mariska Tuut	PROVA
Richtlijn astma bij kinderen (NVK)	prospectief	Mariska Tuut	PROVA
Richtlijn bronchopulmonale dysplasie (NVK)	prospectief	Mariska Tuut	PROVA

¹² De genoemde personen en organisatie vormen samen de werkgroep GRADE_NL.

¹³ Met de tool wordt bedoeld het format dat gepresenteerd werd in het rapport 'Toepassen GRADE in Nederland'.

Spinale wervelmetastasen	prospectief	Olga van der hel	IKNL
Multidisciplinaire richtlijn diagnostiek en behandeling van Autisme Spectrum Stoornissen bij volwassenen	prospectief	Marleen Hermens	Trimbos Instituut
Multidisciplinaire richtlijn Bipolaire stoornis	prospectief	Marleen Hermens	Trimbos Instituut

Ervaringen met gebruik van de tool

De tool wordt als zeer nuttig ervaren en geeft houvast bij het structureren van een richtlijntekst voor een uitgangsvraag gericht op interventies. Het vaststellen van patiëntrelevante uitkomstmaten vergt wat ervaring maar geeft houvast bij het structureren van de tekst. Werkgroepleden zijn enthousiast over de helder structuur, en geven aan dat begeleiding van een richtlijnmethodoloog gewenst is om de GRADE-methodiek toe te passen.

Er werd aangegeven dat er ook in de conclusie soms een kwantificering van de effecten werd opgenomen. Het per uitkomstmaat formuleren van een conclusie wordt soms als herhaling van de tekst bij het onderdeel 'effectiviteit' ervaren.

Voor het onderdeel van 'bewijs naar aanbeveling' had het toepassen van raamwerk beperkingen en het succesvol toepassen is afhankelijk van het onderwerp. Voor een richtlijn over stotteren waren interventies nog maar beperkt geëvalueerd door middel van wetenschappelijk onderzoek. Omgekeerd, wat wetenschappelijk is onderzocht is vormt slechts een gering onderdeel van interventieprogramma's van stottertherapeuten.

Suggesties voor verbetering van de tool¹⁴

- Een conclusie gebaseerd op de algehele kwaliteit van bewijs in plaats van per uitkomstmaat, deze optie is toegevoegd aan de tool. Daarnaast is de suggestie in de tekst toegevoegd om een tabel op te nemen met een samenvatting van de belangrijkste resultaten.
- Tabel met selectiecriteria opnemen in bijlage i.p.v. hoofdtekst.
- Bij het bepalen van de uitkomstmaten is de suggestie zo specifiek mogelijk te zijn en bijvoorbeeld het meetinstrument te noemen en het moment waarop een uitkomstmaat gemeten wordt.

¹⁴ Hier zijn algemene suggesties en discussiepunten genoemd; tekstuele en beperkte inhoudelijke wijzigingen zijn direct in de meest recente versie van de tool verwerkt.

Voorbeeld van de uitwerking van een uitgangsvraag

Drinken in de postacute fase

1. Achtergrond

Het is onduidelijk of patiënten met urinesteenlijden het advies van de huisarts moeten krijgen meer dan gebruikelijk te drinken ter preventie van toekomstige urinestenen.

Uitgangsvraag

Dient meer drinken (meer vochtinname) ten opzichte van gebruikelijk drinken te worden geadviseerd aan patiënten met urinesteenlijden in de fase na steenlozing (na de episode urinesteenlijden)?

Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld:

- Heroptreden van urinestenen
- Tijd tot het optreden van recidieven
- Bijwerkingen

2. Methode

2.1 Zoeken en selecteren van literatuur

Bij de beantwoording van deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van een Cochrane review van Worster (2012) van goede kwaliteit¹⁵. De auteurs van de review zochten in de database Cochrane Renal Group's specialised register tot januari 2012. Hiervoor wordt gezocht in de databases CENTRAL, MEDLINE en EMBASE. In deze review is gezocht naar RCTs en quasi-RCTs. Studies met patiënten die zich melden bij een EHBO met door beeldvorming bevestigde acute urinestenen werden ingesloten. Interventies die werden geselecteerd waren hoog volume (>10ml/kg lichaamsgewicht) of orale vochtinname binnen 24 uur na presentatie. Dit werd vergeleken met normale vochtinname en geen diuretische behandeling.

In februari 2014 is er een update van de literatuur uitgevoerd vanaf de sluitingsdatum van de search van Bao 2012. Hierbij is gezocht naar RCTs.

Tabel 1 Selectiecriteria gebruikt in de SR van Bao (2012)

Type studies	- RCTs en quasi-RCTs
Type patiënten	- Patiënten met of zonder geschiedenis van urinesteenlijden
Type interventies	- Verhoogde waterinname
Type vergelijkingen	- Gebruikelijke zorg
Type uitkomstmaten	- Incidentie van urinestenen - Heroptreden van urinestenen - Gemiddelde interval tot heroptreden - Bijwerkingen (water intoxicatie)

3. Resultaten

3.1 Beschrijving studies

Van de 3521 gescreende abstracts voldeed één RCT (Borghi 1996) aan de inclusiecriteria. In deze RCT (n=220) werd het effect van verhoogde waterinname (dat resulteerde in een urinevolume van 2 liter/ dag) vergeleken met gebruikelijke waterinname op het heroptreden van urinestenen onderzocht. Voor een uitvoerige beschrijving van de zoekstrategie, selectie van de literatuur, beschrijving van de patiëntengroepen, interventies en uitkomstmaten wordt verwezen naar de review. Bij de update van de literatuur werd een SR (Prasetyo 2013) gevonden. In deze SR (datum zoekactie 17 maart 2013) werden geen nieuwe RCTs gevonden. Na de datum van de zoekactie van deze SR werden geen nieuwe RCTs meer gevonden (de resultaten van de SR van Prasetyo 2013 zijn in lijn met de resultaten die hieronder beschreven worden).

3.2 Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege een groot risico op vertekening van de resultaten (mogelijke selectie

¹⁵ Beoordeeld met AMSTAR (www.amstar.ca)

bias, performance bias, detection bias, attrition bias en reporting bias) (-2), onnauwkeurigheid van de resultaten (-1), en indirect bewijs (-1).

3.3 Effectiviteit

Heroptreden urinesteen - Er is bewijs van zeer lage kwaliteit (kans op vertekening, onnauwkeurigheid, indirect bewijs) voor het bestaan van een klinische relevant voordeel van verhoogde vochtinname in vergelijking met gebruikelijke zorg (geen interventie) (RR 0.45; 95% CI 0.24–0.84) (1 RCT; n=220).

Gemiddelde tijdsverschil tot heroptreden - Er is bewijs van zeer lage kwaliteit (kans op vertekening, onnauwkeurigheid, indirect bewijs) voor het bestaan van een klinische relevant voordeel van verhoogde vochtinname in vergelijking met gebruikelijke zorg (geen interventie) (MD 1.14; 95% CI 0.33 to 1.95) (1 RCT; n=220).

3.4 Bijwerkingen

Er werd in de gevonden studies niet naar bijwerkingen gevraagd.

Er werd voor deze uitgangsvraag geen bewijs over waarden en voorkeuren van patiënten, kosten en implementeerbaarheid van de aanbeveling gevonden.

4. Conclusie

Kwaliteit van bewijs

zeer laag	<i>Heroptreden urinesteen</i> Er is zeer geringe zekerheid over het bestaan van een klinisch relevant voordeel ¹⁶ van verhoogde vochtinname in vergelijking met gebruikelijke zorg (geen interventie). <i>Worster 2012</i>
zeer laag	<i>Gemiddelde tijdsverschil tot heroptreden</i> Er is zeer geringe zekerheid over het bestaan van een klinisch relevant voordeel van verhoogde vochtinname in vergelijking met gebruikelijke zorg (geen interventie). <i>Worster 2012</i>

Algehele kwaliteit van bewijs = zeer laag

5. Van bewijs naar aanbeveling

Vanwege de zeer lage kwaliteit van bewijs en de onzekerheid over de balans tussen gewenste en ongewenste effecten acht de werkgroep het niet mogelijk een aanbeveling te doen over wat een optimale hoeveelheid vocht zou zijn bij patiënten in de acute fase met als doel vermindering van de pijn of ter bevordering van steenlozing.

6. Aanbeveling

Adviseer de patiënt normaal te blijven drinken.

Bijlage

- GRADE evidence profiel

¹⁶ Als drempelwaarde voor klinisch relevant voordeel is een relatieve risicoreductie van 25% aangehouden.

Tabel 1 GRADE profiel uitgangsvraag uitgangsvraag voor een NHG-Standaard Urinesteenlijden

<p>Author(s): Ton Kuijpers Date: 2013-09-26 Question: Should increased water intake vs routine care (no intervention) be used for urinary stones? Settings: primary care Bibliography: Bao Y, Wei Q. Water for preventing urinary stones. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 6. Art. No.: CD004292. DOI: 10.1002/14651858.CD004292.pub3.</p>												
Quality assessment							Summary of findings					
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
							Inc. water intake	Routine care	Relative(95% CI)	Absolute		
Stone recurrence (follow-up mean 5 years)												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ³	none	12/99 (12.1%)	27/100 (27%)	RR 0.45 (0.24 to 0.84)	149 fewer per 1000 (from 43 fewer to 205 fewer)	⊕000 VERY LOW	CRITICAL
Average time to recurrences (follow-up mean 5 patient-years; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ⁴	none	99	100	-	MD 1.14 higher (0.33 to 1.95 higher)	⊕000 VERY LOW	CRITICAL

¹ There was an unclear risk of bias for all the domains: selection bias, performing bias, detection bias, attrition bias, reporting bias (assessed with Cochrane's risk of bias assessment tool (Higgins 2011).

² Indirectness with respect to the intervention. Increased water intake was expressed as urine volume equal to or greater than 2L/d. In daily practice a recommendation will be about volume of water intake.

³ The OIS was not met (49 events). The upper boundary of the 95% CI crosses the margin of clinical relevance which was predefined as at least 25% decrease in RRR.

⁴ The OIS was not met (49 events). The lower boundary of the 95% CI crosses the margin of clinical relevance which was predefined as at least 1 year difference.

Opmerking: Met behulp van speciale software (GRADEpro of de Guideline Development Tool) kunnen deze profielen worden gemaakt. GRADEpro kan worden gedownload via <http://www.gradeworkinggroup.org/toolbox/index.htm>. De Guideline Development Tool is te benaderen via <http://www.guidelinedevelopment.org/>.

Bijlage 1 Bepalen van patiëntrelevante uitkomstmaten

Bepalen van het relatief belang van patiëntrelevante uitkomstmaten

Aan het begin van het richtlijntraject worden de belangrijkste patiëntrelevante uitkomstmaten vastgesteld. De patiëntrelevante uitkomstmaten worden onderverdeeld in cruciale, belangrijke en niet-belangrijke uitkomstmaten aan de hand van een scoresysteem van 1 tot 9. Uitkomstmaten met een gemiddelde score van 7 tot 9 zijn cruciaal voor het nemen van een beslissing; een score tussen 4 en 6 zijn belangrijk maar niet cruciaal, en tussen 1 en 3 zijn niet belangrijk voor het nemen van een beslissing (zie figuur 1). Voor bijvoorbeeld het vaststellen van het effect van fosfaatverlagende medicatie bij nierfalen zijn mortaliteit en het optreden van myocardiinfarct en fracturen cruciale uitkomstmaten, pijn is een belangrijke maar niet cruciale uitkomstmaat en flatulentie als bijwerking van de therapie wordt als niet-belangrijke uitkomstmaat vastgesteld



Figuur 1 Schaal voor het waarderen van uitkomstmaten

Het vaststellen van het belang van de uitkomstmaten gebeurt in drie stappen.

Stap 1

Werkgroepleden wordt gevraagd klinisch relevante uitkomstmaten te benoemen per uitgangsvraag. Dit kan plenair gebeuren tijdens een vergadering of per mail.

Stap 2

Deze uitkomstmaten worden door de wetenschappelijk medewerker in een tabel gezet en de werkgroepleden wordt gevraagd ze (onafhankelijk van elkaar) te scoren op een schaal van 1 (niet belangrijk) tot 9 (cruciaal) (zie figuur X).

Stap 3

Vervolgens wordt door de wetenschappelijk medewerker de gemiddelde score van de werkgroep¹⁷ berekend per uitkomstmaat (zie ter illustratie tabel 1). Het resultaat wordt vervolgens besproken in de werk-

¹⁷ Bij voorkeur worden ook patiënten betrokken bij het bepalen en waarderen van patiënt relevante uitkomstmaten.

groep. De werkgroep stelt vervolgens per uitgangsvraag de cruciale uitkomstmaten vast. Deze zullen gebruikt worden bij het opstellen van een GRADE evidence profile en zijn bepalend voor het formuleren van de aanbeveling. Tevens wordt besproken of ook uitkomstmaten die belangrijk maar niet cruciaal worden geacht opgenomen worden in het GRADE evidence profile.

Tabel X Voorbeeld van de bepaling van patiënt relevante uitkomstmaten bij COPD

Patiënt relevante uitkomstmaat	Score* (1 tot 9)	Belang
Mortaliteit	9	Cruciaal
Ziekenhuisopnames	8	Cruciaal
Exacerbaties	9	Cruciaal
Kwaliteit van leven	7	Cruciaal
Bijwerkingen systemisch	8	Cruciaal
Bijwerkingen lokaal	8	Cruciaal
Inspanningsvermogen	8	Cruciaal
FEV1	6	Belangrijk
Dyspnoe	6	Belangrijk
Gebruik noodmedicatie	6	Belangrijk

*Gemiddelde van de werkgroep.

Bijlage 2 Raamwerk 'Van bewijs naar aanbeveling'

	Beslissing van de richtlijnwerkgroep	Toelichting
1. Kwaliteit van het bewijs		
Is de algehele kwaliteit van bewijs matig of hoog?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee of onduidelijk	...
2. Balans tussen voor- en nadelen van de interventie		
Overtreffen de <i>gunstige</i> effecten de <i>ongunstige</i> effecten, of de <i>ongunstige</i> effecten de <i>gunstige</i> effecten aanzienlijk, en is de werkgroep hier zeker van?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee of onduidelijk	...
3. Waarden en voorkeuren van patiënten		
Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de <i>wenselijkheid</i> of de <i>onwenselijkheid</i> van de aan te bieden interventie?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee of onduidelijk	...
4. Middelenbeslag		
Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen waard?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee of onduidelijk	...
5. Aanvaardbaarheid		
Is de aan te bieden interventie aanvaardbaar gegeven het relatief belang dat de voornaamste stakeholders hechten aan de gewenste en ongewenste effecten van de aan te bieden interventie; gegeven de termijn waarop en bij wie zich de baten, nadelen en kosten voordoen, en gegeven hun ethische en morele waarden.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee of onduidelijk	...
6. Haalbaarheid		
Is de aan te bieden interventie implementeerbaar gegeven de aanwezigheid van belemmerende en bevorderende factoren?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee of onduidelijk	...

Opmerking: Naarmate meer factoren (kwaliteit van het bewijs; balans van voor- en nadelen van de interventie enz.) met 'ja' zijn beantwoord door de leden van een richtlijnwerkgroep, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een *sterke* aanbeveling voor of tegen een therapeutische of andersoortige interventie.