



Toepassen GRADE in Nederland

Auteurs namens de werkgroep GRADE_NL:

J.J.A. de Beer
T. Kuijpers

Utrecht, mei 2012

Inhoudsopgave

1. Samenvatting bevindingen	4
2. Werkwijze	7
3. Stramien richtlijntekst voor therapeutische uitgangsvragen	9
4. Voorbeelden	16
5. Verbinding met HARING	50
6. Voorstel verankering en voortzetting werkgroep GRADE_NL	50

1. Samenvatting bevindingen

Het onderhavige project betreft het toepassen van GRADE in richtlijnen voor zover het om therapeutische vraagstellingen gaat. Voor diagnostische vraagstellingen zal een afzonderlijk project worden opgezet mits hiervoor financiering kan worden gevonden.

De bevindingen worden hier samengevat per thema. De thema's zijn:

- meerwaarde – meerwerk van het toepassen van GRADE,
- stramien van de tekst,
- formuleren van conclusie & gradering van de algehele kwaliteit van bewijs,
- evalueren van factoren ter bepaling van de sterkte van een aanbeveling,
- formuleren van (de sterkte van) een aanbeveling, en
- aansluiting bij NICE-en WHO-richtlijnen.

a. MEERWAARDE – MEERWERK VAN HET TOEPASSEN VAN GRADE

GRADE heeft voor een aantal onderdelen van een richtlijn evidente **meerwaarde**:

- De voorbeelden 1, 2, 3 en 4 (pag. 16 en verder) laten zien dat het toepassen van GRADE stimuleert tot het *in het begin van* een richtlijntraject nadenken door richtlijncommissies over het relatief belang van voor de patiënt relevante uitkomstmaten. Hierdoor wordt bevorderd dat bij het formuleren van een aanbeveling de cruciale uitkomstmaten centraal staan.
- Zoals de voorbeelden 1 en 2, ontleend aan twee richtlijnen, laten zien kan het toepassen van GRADE de richtlijnontwikkelaar voor overschatting van de bewijskracht van de evidence behoeden.
- Het toepassen van GRADE stimuleert dat bij het gaan van evidence naar aanbeveling:
 - de gunstige en ongunstige effecten van een therapeutische interventie tegen elkaar worden afgewogen,
 - gekeken wordt naar de kosten, en
 - hierbij de waarden en voorkeuren van patiënten worden betrokken.

Met andere woorden, effectiviteit en bijwerkingen passeren systematische de revue. Met name de voorbeelden 3 en 4, geënt op de aanwezigheid van een goede systematische review met voldoende evidence voor de beantwoording van een uitgangsvraag, illustreren dit.

In hoeverre levert het toepassen van GRADE nu **meerwerk** op? Met GRADE wordt een meer robuuste beoordeling van de kwaliteit van bewijs gemaakt dan met de in de EBRO-methodiek gangbare systematiek. Dit meer robuuste karakter is goed zichtbaar in de evidence profielen die in de voorbeelden 1,2,3 en 4 zijn opgenomen. Deze evidence profielen laten goed zien wat de beperkingen van de *body of evidence* zijn voor een bepaalde uitgangsvraag. Dit gebeurt in termen van een beoordeling van de criteria risk of bias, inconsistency, imprecision, indirectness en publication bias, en wordt toegelicht in voetnoten. Het meerwerk bestaat dus uit het maken van de evidence profielen, maar dit meerwerk levert wel een betere beoordeling van het beschikbare bewijs op.

b. STRAMIEN VAN DE TEKST

Veel gepubliceerde richtlijnen zijn tamelijk verhalend van aard. Uitgangsvragen worden niet zelden te globaal geformuleerd. Onder de noemer wetenschappelijke onderbouwing worden individuele studies veelal uitgebreid beschreven, afgewisseld met pathofysiologische bespiegelingen. En in de paragraaf overige overwegingen staat niet zelden helemaal geen tekst of, omgekeerd, wordt over van “alles en nog wat” geschreven zonder dat duidelijk wordt of en hoe dit de aanbeveling heeft beïnvloed.

De werkgroep GRADE_NL heeft een stramien opgesteld waardoor de richtlijntekst meer structuur krijgt. Met name de “oude” paragraaf wetenschappelijke onderbouwing / bespreking van de literatuur is verder onderverdeeld (zie hoofdstuk 3). Zo krijgt de richtlijngebruiker sneller een overzicht van en inzicht in de aard en omvang van de evidence ten aanzien van zowel de gunstige als ongunstige effecten van een therapeutische interventie.

c. FORMULEREN VAN CONCLUSIE & GRADERING VAN DE ALGEHELE KWALITEIT VAN BEWIJS

In de GRADE-benadering heeft de kwaliteit van bewijs een specifieke betekenis (zie pagina 11 ad. kwaliteit van bewijs). De verschillende niveaus van de kwaliteit van bewijs verwijzen naar de **mate van vertrouwen** dat men heeft in de **schatting van de effectgrootte** van een interventie voor een bepaalde **uitkomstmaat**. Getracht is dit bij het formuleren van de conclusie tot uiting te laten komen, onder meer door per uitkomstmaat een conclusie te formuleren met de daarbij horende kwaliteit van bewijs. Het stramien van de tekst van een conclusie ziet er dan als volgt uit: *Er is (veel / matig / beperkt / weinig) vertrouwen in de schatting van het (on)gunstige effect van <interventie Y>* (zie figuur 1.1).

Figuur 1.1
Conclusie

Kwaliteit van bewijs

hoog / matig / laag / zeer laag	<i>Uitkomstmaat X_1</i> Er is (veel / matig / beperkt / weinig) vertrouwen in de schatting van het (on)gunstig effect van (interventie).¹ Referenties (1^{ste} auteur, jaartal)
hoog / matig / laag / zeer laag	<i>Uitkomstmaat X_2</i> Er is (veel / matig / beperkt / weinig) vertrouwen in de schatting van het (on)gunstig effect van (interventie). Referenties (1^{ste} auteur, jaartal)

De toekomst zal leren of deze manier van formuleren voldoet. Er zijn overigens alternatieven denkbaar:

- als men vooral wil weten of de grootte van het effect van een interventie al dan niet wijst op klinische relevantie van dit effect, dan liggen formuleringen voor de hand als: *er is veel vertrouwen dat <therapeutische interventie Y> (g)een klinisch relevant effect heeft*;
- een variant op het voorgaande alternatief is dat men het begrip vertrouwen weglaat en de mate van waarschijnlijkheid weergeeft dat de gevonden effectgrootte de werkelijke effectgrootte weerspiegelt. Dan liggen formuleringen voor de hand als *<therapeutische interventie Y> heeft (zeker / waarschijnlijk / mogelijk / misschien) (g)een klinisch relevant effect*.

Omdat het beoordelen van de kwaliteit van bewijs in de GRADE-benadering per uitkomstmaat geschiedt is er behoefte aan het bepalen van de *algehele kwaliteit van bewijs*. Het niveau hiervan wordt in de GRADE-benadering bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs. Dit wordt geïllustreerd met voorbeeld 1b (zie pag.20). Aan het stramien voor de conclusie is daarom een tekstblok toegevoegd met aanduiding van de algehele kwaliteit van bewijs (zie figuur 1.2).

Figuur 1.2.

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

¹ De hier gekozen voorkeursformulering sluit direct aan bij de definities van de verschillende niveaus van kwaliteit van bewijs; zie ad 3.2. Kwaliteit van bewijs op pagina 10. Uiteraard kunnen andere formuleringen gekozen worden, mits deze de mate van zekerheid van een effectschatting weergeven.

d. EVALUEREN VAN FACTOREN TER BEPALING VAN DE STERKTE VAN EEN AANBEVELING

In de GRADE-benadering wordt de volgende definitie van de sterkte van een aanbeveling gehanteerd: *'the strength of a recommendation indicates the extent to which one can be confident that adherence to the recommendation will do more good than harm'*:

- in geval van een sterke aanbeveling heeft men het stellige vertrouwen dat de **gewenste effecten** van een therapeutische interventie de **ongewenste effecten** overtreffen;
- in geval van een zwakke aanbeveling is men onzeker of de gewenste de ongewenste effecten overtreffen; of houden de gunstige en ongunstige effecten elkaar in evenwicht.

Aan de hand van vier factoren wordt bepaald of de aanbeveling een sterke of zwakke aanbeveling moet zijn: algehele kwaliteit van bewijs, grootte van en zekerheid over het netto gunstig effect van een interventie, waarden en voorkeuren van patiënten en middelenbeslag.

Deze factoren zijn aangevuld met enkele factoren uit de door het IKNL gereviseerde checklist 'overige overwegingen': professioneel perspectief, organisatie van zorg en maatschappelijk perspectief (zie pagina 12).

Een sterk punt van de GRADE-benadering is dat altijd de balans van gunstige en ongunstige effecten moet worden opgemaakt in het licht van waarden en voorkeuren van patiënten ten aanzien van de gunstige en ongunstige effecten, en dat in de paragraaf van evidence naar aanbeveling wordt aangegeven welke factoren de doorslag hebben gegeven bij het opstellen van de aanbeveling.

e. FORMULEREN VAN (DE STERKTE VAN) EEN AANBEVELING

In de GRADE-benadering zijn er, zoals gezegd, twee typen aanbevelingen: sterke en zwakke aanbevelingen. In de GRADE-benadering worden voor sterke aanbevelingen werkwoorden als 'should' en 'must' en voor zwakke aanbevelingen werkwoorden als 'might' of 'could' gebruikt. De GRADE werkgroep_NL stelt voor om werkwoorden als 'dienen' voor een sterke en werkwoorden als 'overwegen' voor een zwakke aanbeveling te gebruiken. Belangrijk is voorts dat bij zwakke aanbevelingen opties worden vermeld. Zwakke aanbevelingen zijn dan ook bij voorkeur conditionele aanbevelingen.

f. AANSLUITING BIJ NICE- EN WHO-RICHTLIJNEN

NICE-richtlijnen blijken niet steeds dezelfde opzet te hebben. Maar doorgaans wordt in de paragrafen waarin diagnostiek en behandeling worden besproken het volgende stramien van de richtlijntekst gehanteerd:

- uitgangsvraag
- inhoudelijke inleiding / achtergrond
- methodologie
- evidence statements
- van evidence naar aanbeveling
- aanbevelingen.

Deze indeling – zie bijvoorbeeld de NICE-richtlijn over de ziekte van Parkinson – is gedeeltelijk overgenomen (zie pagina 9).

Diverse WHO-richtlijnen hanteren de volgende indeling voor paragrafen waarin diagnostiek en behandeling worden besproken:

- uitgangsvraag
- summary of findings
- benefits
- harms
- conclusie
- aanbeveling
- toelichting op de afweging van factoren die tot een sterke/zwakke aanbeveling hebben geleid.

Deze indeling – zie bijvoorbeeld de WHO-richtlijn *WHO Rapid Advice Guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus* – is gedeeltelijk overgenomen, met name waar het de opsplitsing van tekst over benefits en harms betreft (zie pagina 9), terwijl de toelichting op de afweging van factoren die tot een sterke/zwakke aanbeveling hebben geleid is geïntegreerd in het onderdeel van evidence naar aanbeveling.

2. Werkwijze

Voor de werkwijze zijn de volgende uitgangspunten gehanteerd:

1. multidisciplinaire richtlijnen die volgens de EBRO-methodiek zijn ontwikkeld hebben een herkenbaar stramien dat door veel richtlijngebruikers wordt geapprecieerd. Meestal is de tekst met betrekking tot de hoofdstukken over behandeling opgebouwd uit de volgende onderdelen:
 - a. uitgangsvraag,
 - b. inleiding,
 - c. wetenschappelijke onderbouwing (of ook wel genoemd: bespreking van de literatuur),
 - d. in een apart tekstblok de conclusies met gradering van bewijs en vermelding van de belangrijkste studies waarop de conclusies gestoeld zijn,
 - e. overige overwegingen (NB: deze worden lang niet altijd [systematisch] besproken),
 - f. aanbeveling(-en) in een apart tekstblok
 - g. referenties
 - h. bijlagen met evidence-tabellen.

Het uitgangspunt was dat het incorporeren van de GRADE-methodiek belangrijke onderdelen van het bestaande stramien, zoals het tekstblok conclusies en het tekstblok aanbevelingen (zie figuur 2.3 en 2.4), intact zou moeten laten om de herkenbaarheid van multidisciplinaire richtlijnen te waarborgen.

Figuur 2.3.

Conclusie

Niveau ...	Tekst van conclusie
	<i>Referenties met aanduiding van bewijskracht</i>

Figuur 2.4.

Aanbeveling

Tekst van aanbeveling

2. de door het IKNL gereviseerde checklist 'overige overwegingen' werd betrokken bij het onderdeel 'van bewijs naar aanbeveling' van het nieuwe stramien.
3. voor het nieuwe stramien werd aansluiting gezocht bij de opbouw van Cochrane Reviews en NICE-richtlijnen.
4. de GRADE-methodiek diende integraal te worden geïncorporeerd, hetgeen inhoudt:
 - a. toepassen van de GRADE-definitie van kwaliteit van bewijs en van de sterkte van een aanbeveling
 - b. in één uitgangsvraag alle relevante uitkomstmaten opnemen,
 - c. bepalen van relatief belang van patiënt-relevante uitkomstmaten,
 - d. beoordelen van de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat,
 - e. opstellen van een evidence profiel per uitgangsvraag,
 - f. bepalen van de algehele kwaliteit van bewijs,
 - g. bepalen van de sterkte van een aanbeveling.

De gevolgde werkwijze zag er globaal als volgt uit:

- het CBO heeft een conceptvoorstel geschreven voor herziening van het stramien van de richtlijntekst als gevolg van het incorporeren van de GRADE-methodiek voor therapeutische uitgangsvragen, met bijzondere aandacht voor het onderdeel gericht op het samenvatten van de evidence en de paragraaf “van evidence naar aanbeveling”;
- dit conceptvoorstel is in drie vergaderingen van de werkgroep GRADE_NL besproken en aangepast, en heeft geleid tot de voorliggende versie.

De werkgroep GRADE_NL bestond uit de volgende instanties en personen:

Instanties	Personen
CBO:	Hans de Beer, Ton Kuijpers
Dutch Cochrane Centre:	Miranda Langendam
IKNL:	Daphne Stemkens, Heidi van Doorne
KNGF:	Erik Hendriks
NHG:	Miranda Kurver, Roeland Geijer
NVAB:	David Bruinvels
NVK:	Leonie Venmans
Orde van Medisch Specialisten:	Barbara Niël-Weise, Natasja van Veen
POST VOOR ZORG:	Piet Post
PROVA:	Mariska Tuut
Trimbos Instituut:	Marleen Hermens

3. Stramien richtlijntekst voor therapeutische uitgangsvragen

Uitgangsvraag (titel van de paragraaf)

Opgesteld volgens vast format (PICO):

Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten (O) van (I) in vergelijking met (C) bij (P)?

1. Achtergrond

- Korte introductie op de achtergrond van de uitgangsvraag.
- Beschrijving relevante setting

2. Methode

- Uitgegaan van bestaande SR(s), zelf SR uitgevoerd?
- Beschrijving zoekstrategie en selectie van de literatuur (inclusief tabel met selectiecriteria: o.a. patiënten, interventies, uitkomstmaten, exclusiecriteria) (met toelichting in een bijlage).
- Cruciale uitkomstmaten (met toelichting in een bijlage)

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 te downgraden (beperkingen in studieopzet en uitvoering, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, publicatie bias) of te upgraden (sterke associatie, dosis-respons relatie, aanwezigheid van plausible residuele confounding). (met bijlage van GRADE profielen)

3.3 Gewenste effecten

- Effectiviteit zoveel mogelijk kwantificeren, bij voorkeur uitdrukken in absolute risicoreducties en NNTs met de 95%-betrouwbaarheidsintervallen of in gestandaardiseerde gemiddelde verschillen / effect sizes (WMD/SMD) met 95% betrouwbaarheidsintervallen. (met bijlagen van analyses)

3.4 Ongewenste effecten

- Idem als bij effecten

(3.5 Kosteneffectiviteit)

4. Conclusie

Kwaliteit van bewijs

hoog / matig / laag / zeer laag	<i>Uitkomstmaat X_1</i> Er is (veel / matig / beperkt / weinig) vertrouwen in de schatting van het (on)gunstig effect van (interventie). ² Referenties (1 ^{ste} auteur, jaartal)
hoog / matig / laag / zeer laag	<i>Uitkomstmaat X_2</i> Er is (veel / matig / beperkt / weinig) vertrouwen in de schatting van het (on)gunstig effect van (interventie). Referenties (1 ^{ste} auteur, jaartal)

Algehele kwaliteit van bewijs = hoog / matig / laag / zeer laag³

5. Van bewijs naar aanbeveling

Toelichting op welke factoren in welke mate de (sterkte van) aanbevelingen hebben bepaald (zie pag. 12 ad. factoren ter bepaling van de sterkte van de aanbeveling).

6. Aanbevelingen

7. Referenties

8. Bijlagen

- evaluatie relatief belang van patiënt-relevante uitkomstmaten
- evidence tabellen van individuele studies (optioneel)
- GRADE evidence profielen
- forest plots van meta-analysen (indien beschikbaar)
- evaluatie factoren ter bepaling van de sterkte van aanbevelingen

² De hier gekozen voorkeursformulering sluit direct aan bij de definities van de verschillende niveaus van kwaliteit van bewijs; zie ad 3.2. Kwaliteit van bewijs op pagina 7. Uiteraard kunnen andere formuleringen gekozen worden, mits deze de mate van zekerheid van een effectschatting weergeven.

³ De algehele kwaliteit van bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs

Toelichting bij het stramien voor een richtlijntekst

De toelichting bij de verschillende onderdelen van het stramien voor de richtlijntekst kan desgewenst in bewerkte vorm als bijlage worden opgenomen bij een te publiceren richtlijn.

Ad Cruciale uitkomstmaten

Tabel 1 Waardering relatief belang patiëntrelevante uitkomstmaten

Patiëntrelevante uitkomstmaat	Gemiddelde score*	Belangrijkheid uitkomstmaat ⁴
1. ...	...	...
2. ...	...	...
3. ...	...	...
4. ...	...	...
5. ...	..	...
6. ...	...	...
7. ...	...	...

*Gemiddelde van XX werkgroepleden (waaronder) X patiënten

Ad 3.2 Kwaliteit van bewijs

Definitie 'Kwaliteit van bewijs'

De kwaliteit van bewijs weerspiegelt de mate van vertrouwen dat de schatting van het effect correct is.

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

⁴ 7-9 = cruciaal (worden gebruikt ter bepaling van de algehele kwaliteit van het bewijs)
4-6 = belangrijk
1-3 = niet belangrijk

Ad Van bewijs naar aanbeveling

Factoren ter bepaling van de sterkte van de aanbeveling (zie voor toelichting de Appendix)

Algehele kwaliteit van bewijs	hoog / matig / laag / zeer laag
-------------------------------	---------------------------------



	Beslissing ¹	Toelichting
1. Kwaliteit van het bewijs Is de algehele kwaliteit van bewijs hoog?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...
2. Balans tussen gewenste en ongewenste effecten 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?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...
3. Patiëntenperspectief Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de <i>wenselijkheid</i> of de <i>onwenselijkheid</i> van de aan te bieden interventie?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...
4. Professioneel perspectief Hanteren vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de <i>wenselijkheid</i> of de <i>onwenselijkheid</i> van de aan te bieden interventie?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...
Onderstaande factoren alleen evalueren als een positief geformuleerde aanbeveling wordt overwogen		
5. Middelenbeslag Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen waard?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...
6. Organisatie van zorg Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische aard aanwezig om de interventie toe te passen?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...
7. Maatschappelijk perspectief Zijn voldoende condities van maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...

1. Indien een of meerdere factoren worden geëvalueerd met 'ja' neemt de waarschijnlijkheid van een sterke aanbeveling toe.



Sterkte van de aanbeveling	sterk / zwak (conditioneel)
----------------------------	-----------------------------

APPENDIX bij onderdeel 'Van bewijs naar aanbeveling'

Toelichting bij factoren ter bepaling van de sterkte van de aanbeveling

1. Kwaliteit van het bewijs

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

2. Balans van gewenste en ongewenste effecten

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

Toelichting:

Bespreken effectiviteit in relatie tot bijwerkingen en complicaties in het licht van de kwaliteit van bewijs, de precisie van de effectgrootte en minimaal klinisch relevant geacht voordeel.

Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie

Aanwezigheid van co-morbiditeit.

Klinisch niet relevantie van het effect

3. Patiëntenperspectief

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

4. Professioneel perspectief

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

Toelichting:

Kennis en ervaring met technieken / therapieën

Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie

Verwachte tijdbesparing

Verlies aan tijd door het invoeren van de interventie

5. Middelenbeslag

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

6. Organisatie van zorg

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

Toelichting:

De beschikbaarheid / aanwezigheid van faciliteiten & medicijnen

De wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden / grootte van de verandering in de organisatie-zorgproces / infrastructuur voor implementatie

- Voorbeeld: een bepaalde diagnostiek of behandeling kan alleen in bepaalde centra worden uitgevoerd in verband met de aanwezigheid van faciliteiten zoals een PET scan.
-

7. Maatschappelijk perspectief

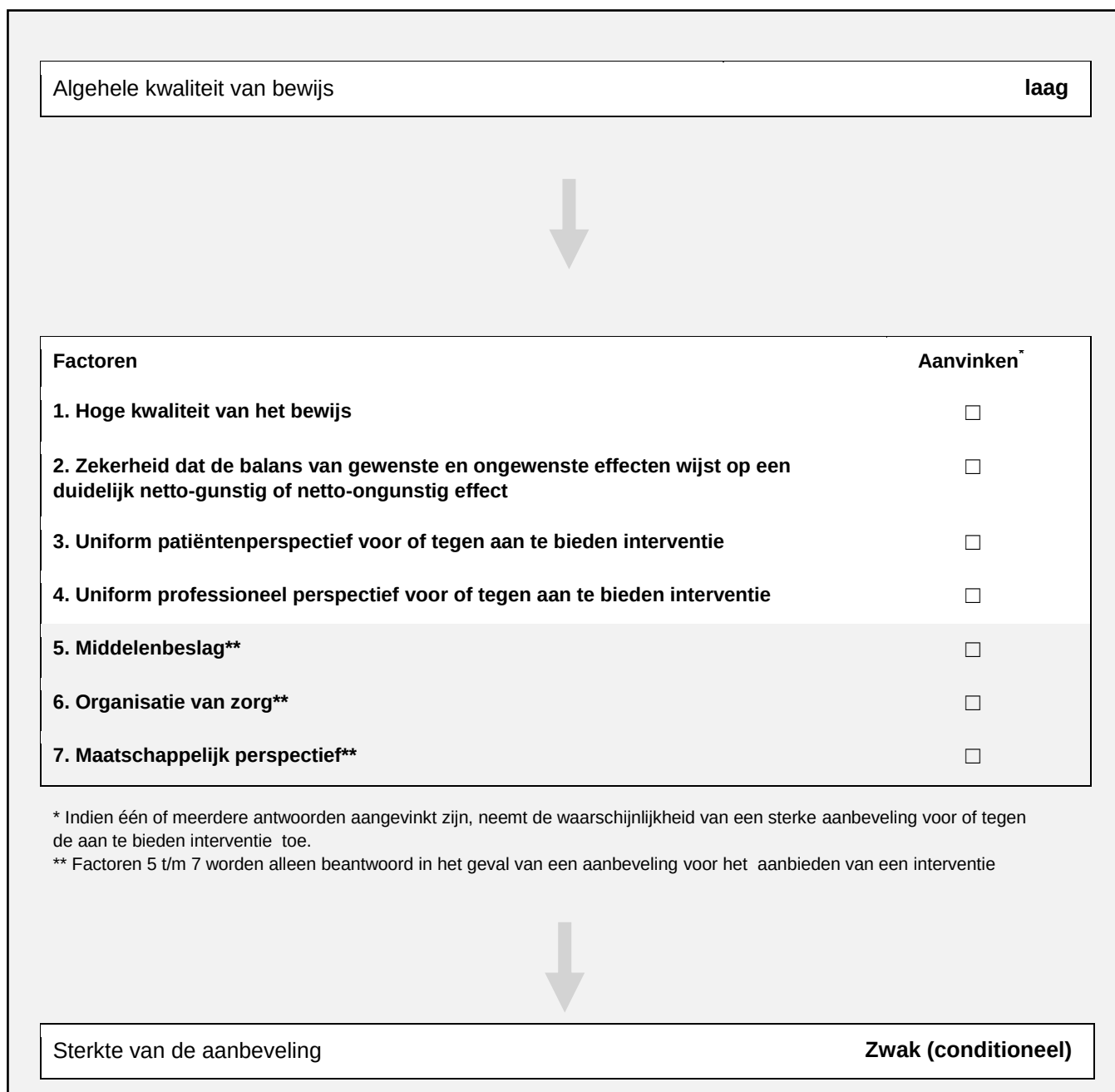
(Juridische overwegingen / ethische overwegingen / industriële belangen / vergoeding door verzekeraars / politieke en strategische consequenties)

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

Toelichting:

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

Onderstaande vereenvoudigde figuur geeft compact weer hoe het proces verloopt van bewijs naar aanbeveling.



Figuur 1 Het bepalen van de sterkte van een aanbeveling

Ad Aanbeveling

De werkgroep GRADE_NL adviseert aan te sluiten bij de definities die door de GRADE Working gehanteerd worden voor sterke en zwakke aanbevelingen waarbij de sterkte van een aanbeveling de mate van vertrouwen reflecteert waarin voor de groep van patiënten voor wie de aanbevelingen zijn bedoeld, de **gewenste effecten** opwegen tegen de **ongewenste effecten**.”

Implicaties van een sterke aanbeveling

Patiënten

De meeste patiënten willen de aanbevolen actie en enkel een klein deel niet.

Clinicus

De meeste patiënten zouden volgens de aanbeveling behandeld moeten worden.

Beleidsmakers

De aanbeveling kan worden voorgeschreven als beleid in de meeste situaties.

Implicaties van een zwakke (conditionele) aanbeveling

Patiënten

De meerderheid van de patiënten wil de aanbevolen actie, maar een groot deel niet.

Clinicus

Ben voorbereid om patiënten te ondersteunen een beslissing te maken die past bij hun eigen waarden en voorkeuren.

Beleidsmakers

Discussie met en betrokkenheid van stakeholders is hier van belang.

De werkgroep GRADE_NL stelt voor om bij sterke aanbevelingen gebruik te maken van termen zoals ‘dienen of behoren’ en bij zwakke aanbevelingen te kiezen voor de term ‘overwegen’. Waarbij het bij zwakke (conditionele) aanbevelingen van belang wordt geacht om de verschillende opties aan te geven.

4. Voorbeelden

VOORBEELD 1A IS AFKOMSTIG UIT CONCEPTRICHTLIJN OTITIS MEDIA BIJ KINDEREN IN DE TWEEDE LIJN (DECEMBER 2011; NIET GEAUTORISEERD)

4.1.2 Medicamenteuze behandelingen (antibiotica profylaxe, corticosteroïden, antihistaminica, probiotica)

Antibiotica profylaxe

Inleiding

Als uitgangspunt is gebruik gemaakt van hoofdstuk 13, "Clinical Efficacy of Medical Therapy" uit het boek Evidence Based Otitis Media van Rosenfeld (2003). Daarnaast is een systematische zoekactie verricht in Medline, Embase en PsycINFO vanaf 1990 tot juni 2009. Hierbij werd gezocht naar systematische reviews en randomized controlled trials (RCT). De zoekactie leverde 28 abstracts op met betrekking tot het gebruik van antibiotica bij rOMA op. Na screening op inhoud en studiedesign (systematische review en RCT) bleven er vijf titels over waarvan de fulltext werd beoordeeld. Na beoordeling hiervan bleef er 1 artikel over. Er is alleen gebruik gemaakt van artikelen die na het verschijnen van bovengenoemd boek zijn gepubliceerd of niet gebruikt zijn in dit boek.

Wetenschappelijke onderbouwing

De meta-analyse van Rosenfeld (2003) laat bij profylactisch continu gebruik van antibiotica een afname van rOMA zien van 0,09 episode (95% BI 0.05, 0.12; NNT 11) per patiënt per maand ofwel 1,1 episode per jaar (95% BI 0.6, 1.4). Dit betekent dat een enkele episode van rOMA kan worden voorkomen door één kind elf maanden of 11 kinderen gedurende één maand te 10 behandelen.

Bij profylactisch antibiotica gebruik neemt de kans op nieuwe OMA episodes af met 21% (95% BI 13%, 30%; NNT 5) bij een mediane studieduur van zes maanden. Bovendien nam ook de kans op het doormaken van drie of meer episodes af met 8% (95% BI 4%, 12%; NNT 12).

De meeste studies excludeerden kinderen met OME, kinderen met immuundeficiëntie, schisis, craniofaciale afwijkingen of het syndroom van Down. Dit maakt dat men voorzichtig dient om te gaan met extrapolatie van de resultaten naar deze groepen.

In een Cochrane review (Leach 2009) wordt beschreven dat 4,2% (9/211) van de kinderen die continu profylactisch antibiotica kregen rOMA doormaakte gedurende de interventie-periode in vergelijking met 10,2% (12/118) in de controlegroep (vijf studies, RV 6,0% 95% BI 5.4%, 6.6%; NNT 17).

Elf studies uit de meta-analyse van Leach rapporteerden over bijwerkingen; 10 van de 405 kinderen in de antibiotica groep en 3 van de 309 uit de controle groep hadden last van bijwerkingen.

In twee studies wordt resistentie gerapporteerd bij profylactisch antibiotica gebruik. In de antibiotica-groep wordt na drie maanden in 31 van de 101 (31%) kinderen een beta-lactam resistente H. Influenzae en/of M. catharalis gekweekt vergeleken met 23% (18/80) in de controlegroep (RV 8% 95% BI – 5%, 21%; NNH 13).

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat profylactisch gegeven antibiotica bij kinderen met rOMA leidt tot een geringe afname van het aantal OMA episodes per patiënt per maand of het aantal episodes per jaar (NNT respectievelijk 17 en 11). A1 Leach 2006, Rosenfeld 2003
Niveau 1	Het is aangetoond dat resistentie optreedt bij profylactisch antibioticagebruik.

	A1 Leach 2006
--	---------------

Aanbeveling

Continu profylactisch gebruik van antibiotica bij rOMA wordt niet aanbevolen omdat het slechts een zeer gering effect heeft en niet op weegt tegen de mogelijke bijwerkingen en resistentie ontwikkeling.

Literatuur

Leach AJ, Morris PS. Antibiotics for the prevention of acute and chronic suppurative otitis media in 5 children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD004401.

Rosenfeld RM, Bluestone CD. Evidence-Based Otitis Media. In: Clinical Efficacy of Medical Therapy. 2nd revised ed. B.C. Decker Inc; 2003. p.199-226

VOORBEELD 1B IS AFKOMSTIG UIT CONCEPTRICHTLIJN OTITIS MEDIA BIJ KINDEREN IN DE TWEEDE LIJN (DECEMBER 2011; NIET GEAUTORISEERD); BEWERKT VOLGENS GRADE-STRAMIEN.

Uitgangsvraag

Wat zijn de gewenste (vermindering incidentie, aantal (nieuwe) episodes) en ongewenste effecten (bijwerkingen, resistentie) (O) van antibiotica (I) in het kader van profylaxe bij patiënten met acute otitis media (P)?

1. Achtergrond

Veel kinderen met acute otitis media hebben last van recidives.

2. Methode

Als uitgangspunt is gebruik gemaakt van hoofdstuk 13 van het boek Evidence Based Otitis Media van Rosenfeld (2003), waarin onder andere een meta-analyse van RCTs wordt gepresenteerd voor antimicrobiële profylaxe van acute otitis media.

2.1 Zoekstrategie en selectiecriteria

Daarnaast is een systematische zoekactie verricht in Medline, Embase en PsycINFO vanaf 1990 tot juni 2009. Hierbij werd gezocht naar systematische reviews en randomized controlled trials (RCTs) die zijn gepubliceerd vanaf 2003.

2.2 Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld: incidentie van acute otitis media, geen latere episodes van acute otitis media, twee of minder episodes van acute otitis media, bijwerkingen van welke aard ook, en resistentie tegen antibiotica (zie bijlage 1) (*opmerking: GRADE veronderstelt dat de werkgroep dit aan het begin van het richtlijntraject vaststelt*).

3. Resultaten

3.1 Beschrijving studies

Er werden 28 studies gevonden, waarvan 1 systematische review (Leach et al, 2006). Deze review werd geselecteerd voor een beoordeling van de bijwerkingen van antibiotische profylaxe. De beoordeling van de effectiviteit geschiedde op basis van de meta-analyse van Rosenfeld (2003), die dezelfde studies includeerde als Leach et al (2006) maar minder aandacht schonk aan het optreden van bijwerkingen en resistentie.

3.2 Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs varieerde van zeer laag tot matig voor de cruciale uitkomstmaten (zie bijlage 2). Er waren met name beperkingen in nauwkeurigheid en/of consistentie van de uitkomsten. In enkele gevallen waren er aanwijzingen voor publicatiebias. Voor indirectheid qua populatie, interventie of uitkomstmaten werd niet afgewaardeerd, al excludeerden de meeste studies wel kinderen met OME, kinderen met immuundeficiëntie, schisis, cranio-faciale afwijkingen of het syndroom van Down.

3.3 Gewenste effecten van de interventies

Incidentie van acute otitis media - De meta-analyse van Rosenfeld (2003) laat bij profylactisch continu gebruik van antibiotica een afname van rOMA zien van 0,09 episode (95% BI 0.05, 0.12; NNT 11) per patiënt per maand ofwel 1,1 episode per jaar (95% BI 0.6, 1.4). Dit betekent dat een enkele episode van rOMA kan worden voorkomen door één kind 11 maanden of 11 kinderen gedurende één maand te 10 behandelen. (Bijlage 2 en 3).

Nieuwe episodes van acute otitis media - Bij profylactisch antibiotica gebruik neemt de kans op nieuwe OMA episodes af met 21% (95% BI 13%, 30%; NNT 5) bij een mediane studieduur van zes maanden.

Drie of meer episodes van acute otitis media - De kans op het doormaken van drie of meer episodes nam af met 8% (95% BI 4%, 12%; NNT 12).

3.4 Ongewenste effecten van de interventies

Tien studies uit de meta-analyse van Leach rapporteerden over bijwerkingen; 10 van de 405 kinderen in de antibiotica groep en 3 van de 309 uit de controle groep hadden last van bijwerkingen.

In twee studies werd resistentie gerapporteerd bij profylactisch antibiotica gebruik. In de antibiotica-groep wordt na drie maanden bij 31% van de kinderen een beta-lactam resistente H. Influenzae en/of M. catharalis gekweekt vergeleken met 23% in de controlegroep.

3.5 Kosteneffectiviteit

Er werden geen studies over kosteneffectiviteit gevonden.

4. Conclusies

Kwaliteit van bewijs

Matig	<i>Incidentie van acute otitis media</i> Er is matig vertrouwen in de vaststelling dat antibiotica geen klinische relevant effect hebben op de incidentie van acute otitis media . <i>Rosenfeld 2003</i>
Zeer laag	<i>Nieuwe episodes van acute otitis media</i> Er is weinig vertrouwen in de vaststelling dat antibiotica geen klinisch relevant effect hebben op het voorkomen van latere episodes van acute otitis media. <i>Rosenfeld 2003</i>
Matig	<i>Drie of meer episodes van acute otitis media</i> Er is matig vertrouwen in de vaststelling dat antibiotica geen klinische relevant effect hebben op het beperken van het aantal episodes van acute otitis media. <i>Rosenfeld 2003</i>
Laag	<i>Bijwerkingen van welke aard ook</i> Er is beperkt vertrouwen in de vaststelling dat antibiotica in vergelijking met placebo zorgen voor een relevante toename van de bijwerkingen. <i>Leach 2006</i>
Laag	<i>Resistentie tegen antibiotica</i> Er is beperkt vertrouwen in de vaststelling dat toediening van antibiotica in vergelijking met placebo leidt tot een klinisch relevante toename van resistentie. <i>Leach 2006</i>

Algehele kwaliteit van bewijs⁵ = zeer laag

5. Van bewijs naar aanbeveling

De meeste uitkomstmaten wijzen niet op een klinisch relevant effect van antibiotica wat betreft reductie van rOMA. Een toename van bijwerkingen en resistentie valt niet uit te sluiten. Een netto gunstig effect is naar het oordeel van de commissie dan ook niet te verwachten. Toediening van antibiotica leidt naar het oordeel van de commissie ook tot een toename van de behandelkosten (zie bijlage 4).

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

6. Aanbeveling

Continu profylactisch gebruik van antibiotica bij rOMA wordt niet aanbevolen omdat het waarschijnlijk geen klinisch relevant effect heeft en niet op weegt tegen de mogelijke bijwerkingen en resistentie ontwikkeling. De voor- en nadelen van de verschillende behandelopties – antibioticaprofylaxe of afwachtend beleid – dienen met de ouders van het kind met rOMA te worden besproken.

Bijlage 1 met betrekking tot voorbeeld 1

Tabel 1 Waardering relatief belang patiëntrelevante uitkomstmaten⁶

Patiëntrelevante uitkomstmaat	Gemiddelde score	
1. Incidentie van acute otitis media	8	CRUCIAAL
2. Geen latere episodes van acute otitis media	7	CRUCIAAL
3. Twee of minder episodes van acute otitis media	7	CRUCIAAL
4. Bijwerkingen van welke aard ook	7	CRUCIAAL
5. Resistentie tegen antibiotica	9	CRUCIAAL

⁶ In de oorspronkelijke tekst wordt het relatieve belang van patiënt-relevante uitkomstmaten niet besproken, omdat dit geen onderdeel vormt van de tot voor kort gebruikte classificatiemethodiek. In dit voorbeeld is aangenomen dat alle genoemde uitkomstmaten cruciaal zijn.

Bijlage 2 met betrekking tot voorbeeld 1

Author(s): Hans de Beer, Ton Kuijpers

Date: 2012-05-09

Question: Should antibiotic prophylaxis vs placebo be used for Acute Otitis Media episodes?

Settings:

Bibliography: Rosenfeld RM, Bluestone CD. Evidence-Based Otitis Media. In: Clinical Efficacy of Medical Therapy. 2nd revised ed. B.C. Decker Inc; 2003. p.199-226

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antibiotic prophylaxis	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
incidence of AOM per patient-month (range of scores: 0-3; Better indicated by lower values)												
10	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision ²	none	8576	5533	-	rate difference 0.09 lower (0.12 to 0.05 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
no further AOM episodes (follow-up median 6 months; Better indicated by higher values)												
10	randomised trials	no serious risk of bias	serious ³	no serious indirectness	serious ⁴	reporting bias ⁵	661	571	-	rate difference 0.21 higher (0.13 to 0.3 higher)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
two or fewer episodes of AOM (follow-up median 6 months; Better indicated by higher values)												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁶	reporting bias ⁷	389	376	-	rate difference 0.08 higher (0.04 to 0.12 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

¹ Test for heterogeneity; Q=55.28; df=9; p<0.001.

² Not downgraded for imprecision. Clinical threshold for clinical relevance (-0.13) does not cross confidence interval (-0.12; -0.05). -0.13 correspond with 1.5 reduction of episodes on a yearly basis.

³ test for heterogeneity: Q=18.92; df=9; p<0.026.

⁴ Threshold for clinical relevance (0.25) crosses confidence interval (0.13; 0.30).

⁵ funnelplot shows small studies bias.

⁶ Threshold for clinical relevance (0.15) does not cross confidence interval (0.04; 0.12). Therefore not downgraded for imprecision.

⁷ funnelplot suggests biased sample.

Author(s): Hans de Beer, Ton Kuijpers

Date: 2012-05-09

Question: Should antibiotic prophylaxis vs placebo be used for acute otitis media?

Settings:

Bibliography: Leach AJ, Morris PS. Antibiotics for the prevention of acute and chronic suppurative otitis media in 5 children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD004401.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antibiotic pofylaxis	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
any side effects during intervention												
10	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious incon-sistency	no serious indi-rectness	very seri-ous ²	none	10/405 (2.5%)	3/309 (0.97%)	RR 1.99 (0.25 to 15.89)	10 more per 1000 (from 7 fewer to 145 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
								0%		-		
any antibiotic resistance during intervention												
2	randomised trials	serious ³	no serious incon-sistency	no serious indi-rectness	serious ⁴	none	31/101 (30.7%)	18/80 (22.5%)	RR 1.37 (0.83 to 2.26)	83 more per 1000 (from 38 fewer to 283 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
								0%		-		

¹ Not downgraded for risk of bias. More than half of the studies had adequate randomization, concealment of allocation, and blinding

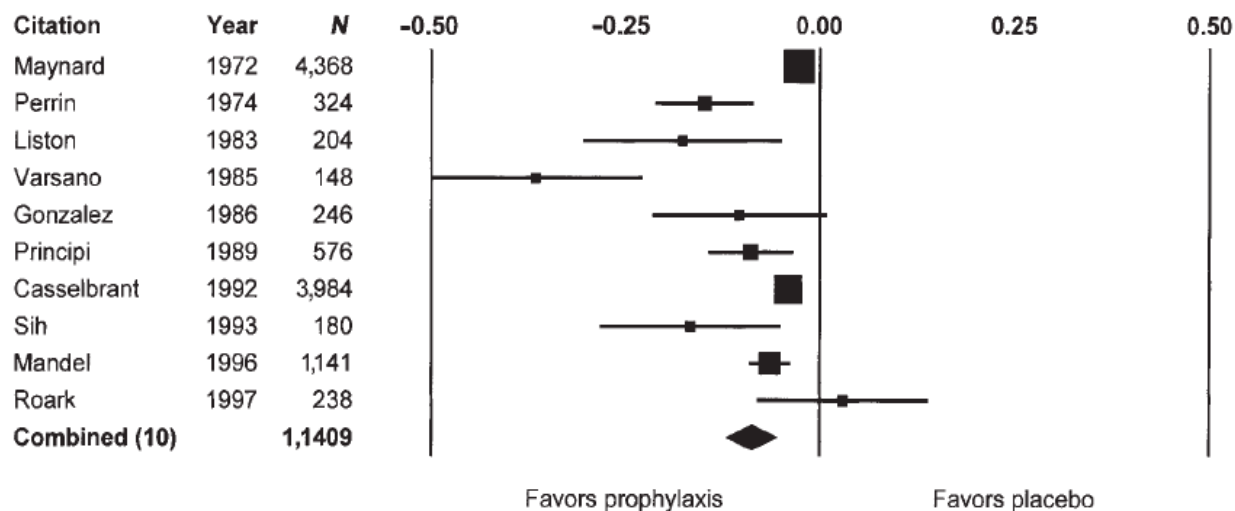
² Confidence interval (0.25; 15.89) is very wide. Both serious harm and large benefits are possible outcomes.

³ one of two studies has no adequate randomization, concealment of allocation and blinding.

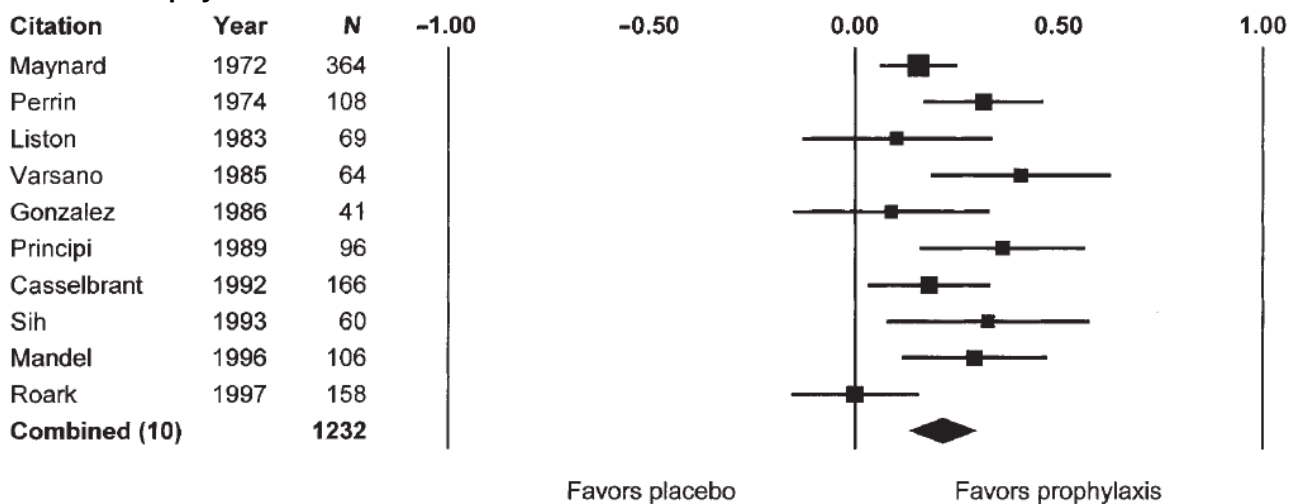
⁴ Threshold for clinical relevance (RR=1.25) crosses confidence interval (0.83; 2.26). downgraded with one level.

Bijlage 3 met betrekking tot voorbeeld 1: Meta-analysen

Antibiotic Prophylaxis versus Placebo for Recurrent AOM: Incidence Density



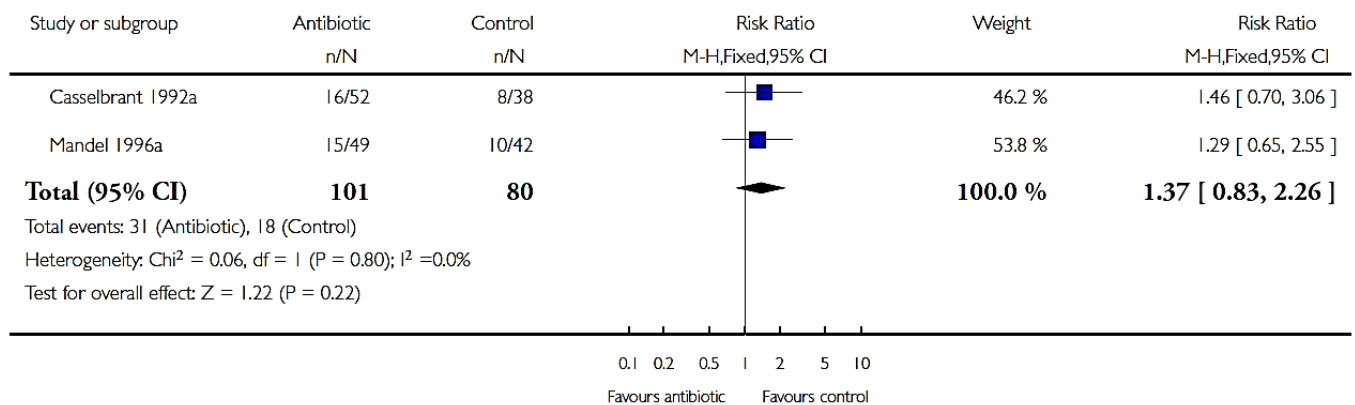
Antibiotic Prophylaxis versus Placebo for Recurrent AOM: Chance of No Further AOM



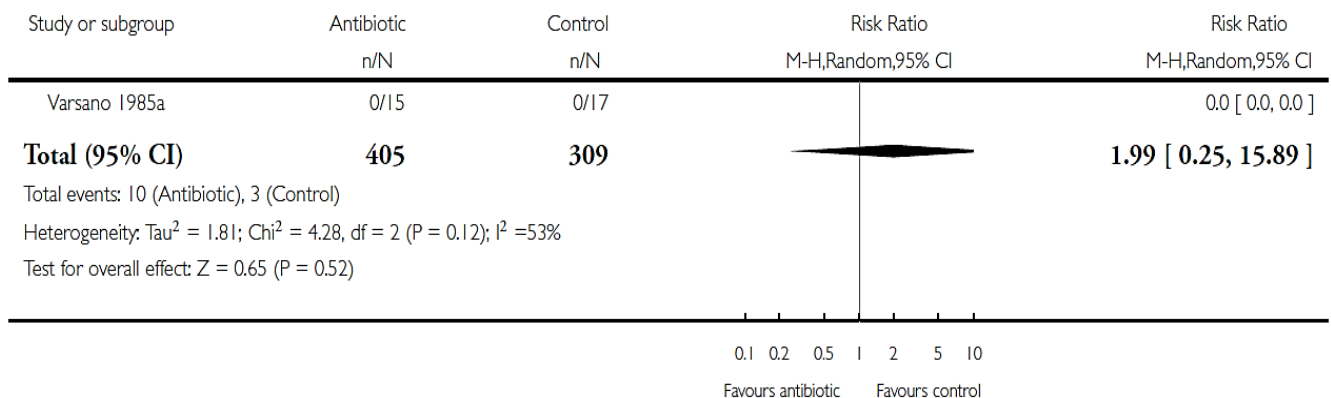
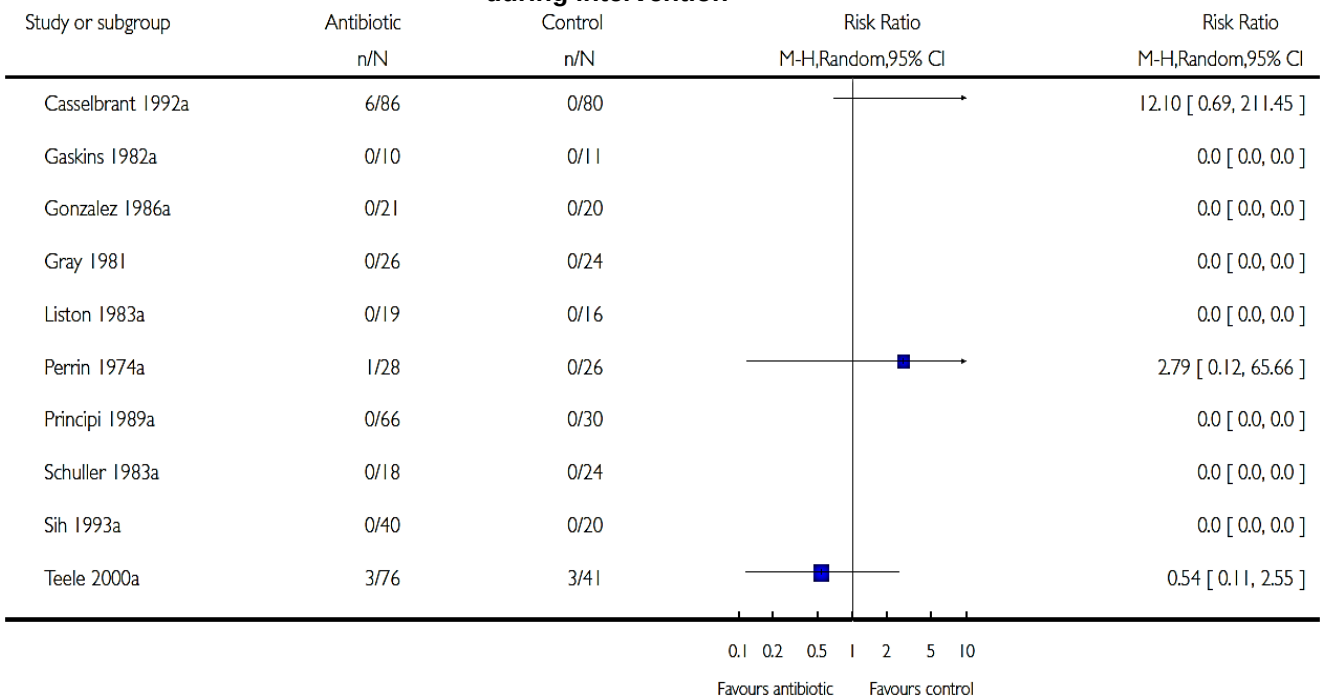
Antibiotic Prophylaxis versus Placebo for Recurrent AOM: Chance of Less than 3 Further AOM



Side effects - any antibiotic resistance during intervention



Side effects - any clinical side effects during interventionSide effects - any clinical side effects during intervention



Bijlage 4 met betrekking tot voorbeeld 1: Van bewijs naar aanbeveling

Algehele kwaliteit van bewijs voor alle cruciale uitkomsten	<i>Zeer laag</i>
--	------------------

Factoren ter bepaling van de sterkte van de aanbeveling

	Beslissing	Toelichting
1. Kwaliteit van het bewijs Is de algehele kwaliteit van bewijs hoog?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	...
2. Balans van gewenste en ongewenste effecten 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?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	De commissie acht het onwaarschijnlijk dat de gunstige effecten de ongunstige effecten overtreffen.
3. Patiëntenperspectief Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de <i>wenselijkheid</i> of de <i>onwenselijkheid</i> van de aan te bieden interventie?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	De commissie heeft hierover onvoldoende informatie.
4. Professioneel perspectief Hanteren vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de <i>wenselijkheid</i> of de <i>onwenselijkheid</i> van de aan te bieden interventie?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	De betrokken kinderartsen verschillen over de toediening van antibiotica van mening.
Onderstaande factoren alleen evalueren indien een <i>positief</i> geformuleerde aanbeveling wordt overwogen²		
5. Middelenbeslag Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen aard?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...
6. Organisatie van zorg Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische aard aanwezig om de interventie toe te passen?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...
7. Maatschappelijk perspectief Zijn voldoende condities van maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...

Sterkte van de aanbeveling	<i>Zwak (conditioneel)</i>
-----------------------------------	----------------------------

VOORBEELD 2A IS AFKOMSTIG UIT KNGF-RICHTLIJN ARTROSE HEUP – KNIE EN BETREFT HET ONDERDEEL OEFENTHERAPIE EN HEUPARTROSE (PP 26-28 VAN VERANTWOORDING EN TOELICHTING)

Wetenschappelijke literatuur heupartrose

Algemeen kortetermijneffect op pijn en fysiek functioneren.

De meest recente systematische review met studies naar het effect van oefentherapie bij heupartrose is gepubliceerd door Hernandez et al. in 2008.¹²¹ De inclusiecriteria voor deze review waren: publicatie in het Engels; radiologische of klinische diagnose heupartrose volgens de ACR-criteria; 33 interventie bestond uit oefentherapie (spierversterkende oefeningen, aerobische oefeningen of een combinatie van beide), de controleconditie bestond uit geen oefentherapie of ROM-oefeningen; de uitkomstmaat was zelfgerapporteerde pijn en de follow-upmetingen waren binnen 3 maanden uitgevoerd. In de review zijn tot en met augustus 2007 9 studies geïnccludeerd (waarvan 7 met patiënten met gecombineerde heup- en knieartrose), met in totaal 1234 patiënten. De interventies bestonden uit spierversterkende oefeningen alleen (4 studies) of spierversterkende oefeningen gecombineerd met aerobische oefeningen (5 studies). De behandelduur varieerde van 6 tot 24 weken in 8 studies; in 1 studie duurde de behandeling 52 weken. De behandel frequentie varieerde van 1 tot 4 keer per week en de duur van de behandelsessies van 30 tot 60 minuten. De oefentherapie vond plaats in een praktijk onder begeleiding (7 studies), of thuis zonder begeleiding (2 studies). Het effect van oefentherapie is vergeleken met het effect van 'geen interventie' (aantal niet bekend) of alleen ROM-oefeningen. Uit de vergelijking van oefentherapie met de controleconditie zonder oefentherapie of alleen ROM-oefeningen bleek dat direct na de interventie oefentherapie statistisch significant effectiever was ten aanzien van vermindering van pijn, met een effect size (ES) van -0,38 (95%-BI -0,68 - -0,08). In een tweede analyse, waarvoor 1 studie was uitgesloten vanwege een afwijkend oefenprogramma, geen individuele randomisatie en lage therapietrouw, was de ES -0,46 (95%-BI -0,64 - -0,28). De conclusie van de review van Hernandez et al. was dat bij mensen met heupartrose oefentherapie, met name therapie waarin een element zat van spierversterkende oefeningen, een statistisch significant klein tot middelgroot effect heeft op pijn, vergeleken met een controleconditie die geen interventie kreeg of alleen ROM-oefeningen.¹²¹ De systematische review van Hernandez et al. omvatte 2 RCT's die het effect van oefentherapie op fysiek functioneren bij heupartrose vermeldde.^{122,123}

In beide studies is een statistisch significant groter effect op fysiek functioneren gezien in de interventiegroep dan in de controlegroep. Er zijn geen RCT's gevonden die zijn verschenen na de uiterste inclusiedatum (30 september 2007) van de systematische review van Hernandez et al., die aan dezelfde inclusiecriteria voldeden als die waren gehanteerd in de review.

Een overzichtsreview van Moe et al.¹²⁴ omvatte 2 systematische reviews die het effect van oefentherapie op pijn of fysiek functioneren bij heupartrose vermeldde.^{6,125} De conclusie van deze overzichtsreview was dat er te weinig studies zijn om een uitspraak te kunnen doen over het effect van oefentherapie bij heupartrose.

.....
.....

Wetenschappelijke conclusies oefentherapie

Heup

- Het is aangetoond dat oefentherapie een klein tot middelgroot kortetermijneffect heeft op pijn en fysiek functioneren bij mensen met heupartrose (niveau A1; systematische review van RCT's).

Overige overwegingen met betrekking tot oefentherapie

In diverse richtlijnen wordt oefentherapie aanbevolen als een effectieve interventie om pijn te verminderen bij heup- en/of knieartrose.^{2,4,7,8} De CBO-richtlijn² als ook de EULAR Recommendations voor heup- en knieartrose^{4,7} adviseren oefentherapie in combinatie met medicatie. In internationale richtlij-

nen over de behandeling van mensen met heup- en knieartrose worden geen uitspraken gedaan over specifieke oefenvormen, het aantal sessies, follow-upsessies of de begeleiding bij oefentherapie. De werkgroep is van mening dat per patiënt individuele doelstellingen op het niveau van beperkingen in activiteiten of participatie dienen te worden gesteld en nagestreefd, en dat het programma daaraan individueel moet worden aangepast. Een voorbeeld hiervan is het toepassen van een Behavioral Graded Activity programma (BGA) bij patiënten met heup- of knieartrose met een laag functioneel niveau. BGA bestaat uit oefentherapie die in intensiteit wordt opgebouwd ongeacht de pijn (tijdcontingent). De patiënt bepaalt het einddoel van de behandeling en geeft aan in welke stappen de opbouw naar het einddoel wordt gemaakt. De werkgroep is ook van mening dat het blijvend beïnvloeden van beweeggedrag tijd kost, en dat het daarom aanbeveling verdient om de behandelsessies, zeker in de latere fase van het behandelprogramma, over langere tijd te spreiden. Ten slotte is de werkgroep van mening dat patiënten na een periode van begeleid oefenen, moeten worden doorverwezen naar reguliere beweeg- en sportactiviteiten.

Op basis van bovenstaande formuleerde de werkgroep de volgende aanbeveling:

Oefentherapie bij heup- en knieartrose

- Op basis van de huidige evidentie wordt oefentherapie ter verbetering van pijn en fysiek functioneren aanbevolen (niveau 1).

VOORBEELD 2B IS AFKOMSTIG UIT KNGF-RICHTLIJN ARTROSE HEUP – KNIE EN BETREFT ONDERDEEL OEFENTHERAPIE EN HEUPARTROSE (PP 26-28 VAN VERANTWOORDING EN TOELICHTING); BEWERKT VOLGENS GRADE-STRAMIEN.

Uitgangsvraag:

Wat zijn de gewenste (vermindering pijn, verbetering lichamelijk functioneren) en ongewenste effecten (bijwerkingen) (O) van oefentherapie (I) in vergelijking met geen behandeling, wachtlijst of andere interventie (C) bij mensen met heupartrose (P)?

1. Achtergrond

{niet in KNGF-richtlijn beschreven}

2. Methode

2.1 Zoekstrategie en selectiecriteria

Voor de onderbouwing van het therapeutisch proces is voor elke behandelmodaliteit een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. Hiertoe is literatuur verzameld tot 1 juni 2009 via de elektronische databanken PubMed, CINAHL, OVID, EMBASE, WEB of SCIENCE, PEDro en de Cochrane Library. Alle gebruikte zoektermen waren MESH-headings of textwords. De centrale gebruikte zoekterm was: 'osteoarthritis'. Er is gezocht naar systematische reviews, meta-analyses, randomised controlled trials (RCT's) en gecontroleerde studies (*opmerking: deze tekst is afkomstig uit de KNGF-richtlijn, p. 3 van de verantwoording en toelichting. Opgemerkt kan worden dat deze tekst **niet specifiek** is voor de uitgangsvraag*).

2.2 Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld: pijn, functionele beperkingen, en bijwerkingen (zie bijlage 1) (*opmerking: GRADE veronderstelt dat de werkgroep dit aan het begin van het richtlijntraject vaststelt*).

3. Resultaten

3.1 Beschrijving studies

Er werd een systematische review van 9 RCTs naar het effect van oefentherapie bij heupartrose geselecteerd (Hernandez et al., 2008). Er zijn geen RCT's gevonden die zijn verschenen na de uiterste inclusiedatum (30 september 2007) van de systematische review van Hernandez et al., die aan dezelfde inclusiecriteria voldeden als die waren gehanteerd in de review.

De interventies bestonden uit spierversterkende oefeningen alleen (4 studies) of spierversterkende oefeningen gecombineerd met aerobicoefeningen (5 studies). De behandelduur varieerde van 6 tot 24 weken in 8 studies; in 1 studie duurde de behandeling 52 weken. De behandelfrequentie varieerde van 1 tot 4 keer per week en de duur van de behandelsessies van 30 tot 60 minuten. De oefentherapie vond plaats in een praktijk onder begeleiding (7 studies), of thuis zonder begeleiding (2 studies).

3.2 Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag voor alle cruciale uitkomstmaten (zie bijlage 2). Er waren beperkingen in studieopzet en uitvoering (o.a. beperkingen met betrekking tot randomisatie) en er was sprake van onvoldoende precisie van de uitkomsten om te bepalen of er een klinisch relevant, gunstig effect was.

3.3 Gewenste effecten van de interventies

Het effect van oefentherapie is vergeleken met het effect van 'geen interventie' (aantal niet bekend) of alleen ROM-oefeningen. Uit de analyse, waarbij 1 studie werd uitgesloten vanwege een afwijkend oefenprogramma en een tweede studie omdat heupartrose niet de indexaandoening was, was de ES - 0,58 (95%-BI -0,81 - -0,35) (bijlage 2 en 3) (*opmerking: gecursiveerde tekst is door ons toegevoegd*).

Lichamelijk functioneren - De systematische review van Hernandez et al. omvatte 2 RCT's die het effect van oefentherapie op fysiek functioneren bij heupartrose vermeldde.^{122,123}

In beide studies is een statistisch significant, maar *gering* effect op fysiek functioneren gezien in de interventiegroep vergeleken met de controlegroep, *voor zover althans de scores na behandeling worden vergeleken tussen interventie- en controlegroep. Worden echter de verschillen in scores tussen einde en begin van de behandeling vergeleken tussen interventie- en controlegroep dan zijn er geen statistisch significante verschillen.* (opmerking: gecursiveerde tekst is door ons toegevoegd, maar niet verder uitgewerkt in een evidence tabel).

3.4 Ongewenste effecten van de interventies

Er is bewijs van lage kwaliteit voor het optreden van bijwerkingen bij oefentherapie, zoals mild ongemak in de gewrichten, pijn in de rug, en krampen in de kuit. Over de frequentie is vanwege gebrek aan voldoende data geen uitspraak te doen. In één studie werd een prevalentie van 2% vastgesteld.

3.5 Kosteneffectiviteit

Er werden geen studies over kosteneffectiviteit gevonden.

4. Conclusies

Kwaliteit van bewijs

Laag	<i>Pijn</i> Er is beperkt vertrouwen in de schatting van een matig effect van oefentherapie op de korte termijn (<6 maanden) in vergelijking met geen of een andere behandeling. Hernandez et al., 2008
Laag	<i>Functionele beperkingen</i> Er is beperkt vertrouwen in de schatting van een zeer gering effect van oefentherapie op functionele beperkingen. Hernandez et al., 2008
Laag	<i>Bijwerkingen</i> Er is beperkt vertrouwen in de schatting van het frequenter optreden van bijwerkingen in vergelijking met geen of een andere behandeling. Hernandez et al., 2008

Algehele kwaliteit van bewijs⁷ = laag

5. Van bewijs naar aanbeveling

De lage kwaliteit van bewijs pleit niet voor een sterke aanbeveling. Ook zijn er verschillen van inzicht onder professionals. Zo pleiten de CBO-richtlijn en de EULAR Recommendations voor heup- en knieartrose voor oefentherapie *in combinatie met* medicatie. Overleg met de patiënt over de voor- en nadelen van beschikbare opties is aangewezen.

⁷ De algehele kwaliteit van bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs

6. Aanbeveling

Oefentherapie kan worden overwogen voor met name pijnverlichting op de korte termijn. Alternatieve opties waarin ook verbetering van lichamelijk functioneren aan de orde komt, dienen besproken te worden met de patiënt.

Bijlage 1 met betrekking tot voorbeeld 2

Tabel 1 Waardering relatief belang patiëntrelevante uitkomstmaten

Patiëntrelevante uitkomstmaat	Gemiddelde score ⁸	
1. Pijn	9	CRUCIAAL
2. Functionele beperkingen	9	CRUCIAAL
3. Bijwerkingen	7	CRUCIAAL

⁸ 7-9 = cruciaal (worden gebruikt ter bepaling van de algehele kwaliteit van het bewijs)
4-6 = belangrijk
1-3 = niet belangrijk

Bijlage 2 met betrekking tot voorbeeld 2

Author(s): Hans de Beer, Ton Kuijpers

Date: 2012-05-14

Question: Should exercise therapy be used for osteoarthritis hip (hip is index joint of arthritis)?

Settings:

Bibliography: Gabriela Hernández-Molina et al, Effect of Therapeutic Exercise for Hip Osteoarthritis Pain: Results of a Meta-Analysis. Arthritis Rheum. 2008 September 15; 59(9): 1221–1228

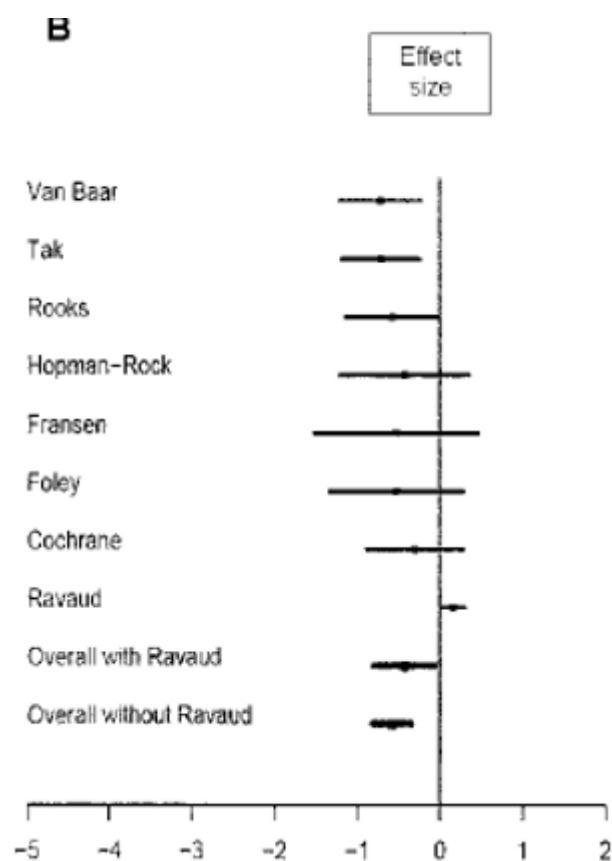
Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Exercise therapy	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
pain (follow-up 6-24 weeks; measured with: different pain measurent scales; Better indicated by lower values)												
7	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	152	158	-	SMD 0.58 lower (0.81 to 0.35 lower)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
adverse effects												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ³	none	1/56 (1.8%)	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
								0%		-		

¹ In most of the original RCTs both OA of the knee and OA of the hip was included. The reviewers contacted the authors of these studies asking them to provide data of patients with hip OA. This could be a violation of the randomization because randomization in the original studies was not conducted per type of OA. 40 percent of the studies had no adequate concealment of allocation and/or ITT-analysis.

² A threshold for clinical relevancy of an effect size of -0.5 was assumed. This threshold crosses the confidence interval (-0.81, -0.35). So we can be sure there is a clinically relevant effect.

³ There almost no data available.

Bijlage 3 met betrekking tot voorbeeld 2: meta-analysen



B, Forest plot of hip as the index joint with OA.

Bijlage 4 met betrekking tot voorbeeld 2: Van bewijs naar aanbeveling

Algehele kwaliteit van bewijs voor alle cruciale uitkomsten	laag
---	------

Factoren ter bepaling van de sterkte van de aanbeveling¹

	Beslissing	Toelichting
1. Kwaliteit van het bewijs Is de algehele kwaliteit van bewijs hoog?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	...
2. Balans van gewenste en ongewenste effecten 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?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	...
3. Patiëntenperspectief Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de <i>wenselijkheid</i> of de <i>onwenselijkheid</i> van de aan te bieden interventie?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	...
4. Professioneel perspectief Hanteren vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de <i>wenselijkheid</i> of de <i>onwenselijkheid</i> van de aan te bieden interventie?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	...
Onderstaande factoren alleen evalueren indien een <i>positief</i> geformuleerde aanbeveling wordt overwogen²		
5. Middelenbeslag Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen aard?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...
6. Organisatie van zorg Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische aard aanwezig om de interventie toe te passen?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...
7. Maatschappelijk perspectief Zijn voldoende condities van maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...

Sterkte van de aanbeveling	Zwak (conditioneel)
----------------------------	---------------------

VOORBEELD 3 NSAIDS BIJ CHRONISCHE ASPECIFIEKE LAGE RUGKLACHTEN

Uitgangsvraag

Wat zijn de gewenste (pijn, beperkingen, terugkeer naar werk) en ongewenste effecten (bijwerkingen) (O) van NSAIDs (I) op de korte termijn (< 3 maanden) bij patiënten met chronische aspecifieke lage rugklachten (P)?

1. Achtergrond

Veel patiënten met chronische aspecifieke lage rugklachten gebruiken NSAIDs ter vermindering van de klachten.

2. Methode

Bij de beantwoording van deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van een recent verschenen systematische review (Kuijpers 2011).

2.1 Zoekstrategie en selectiecriteria

Er werd gezocht in de database MEDLINE, EMBASE, CNAHL en PEDro tot december 2008.

In deze review werden RCTs geïnccludeerd met een follow-up duur van minimaal 1 dag, waarin patiënten werden ingesloten met chronisch (>12 weken) aspecifieke lage rugklachten. Alle typen NSAIDs (inclusief COX-2) werden ingesloten. Additionele interventies waren toegestaan indien sprake was van een contrast voor NSAIDs.

2.2 Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld: pijn, functionele beperkingen, terugkeer naar werk, kwaliteit van leven en bijwerkingen (zie bijlage 1).

3. Resultaten

3.1 Beschrijving studies

Er werden 4 RCTs geselecteerd. Voor een uitvoerige beschrijving van de zoekstrategie, selectie van de literatuur, beschrijving van de patiëntengroepen, interventies en uitkomstmaten wordt verwezen naar de review.

3.2 Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was laag voor alle cruciale uitkomstmaten (zie bijlage 2). Er waren beperkingen in studieopzet en uitvoering (o.a. beperkingen met betrekking tot randomisatie, uitval en co-interventies) en er was sprake van indirectheid op het niveau van de patiënten (in het merendeel van de studies was er sprake van een selecte populatie van patiënten waarbij hun symptomen toenamen na het stoppen van hun medicatie).

3.3 Gewenste effecten van de interventies

Pijn - Er is bewijs van lage kwaliteit (beperkingen in studieopzet en uitvoering; indirectheid) voor een positief effect van NSAIDs in vergelijking met placebo (WMD -12.40; 95% CI -15.53 to -9.26) (Bijlage 2 en 3).

Er is gebrek aan bewijs voor de overige uitkomstmaten.

3.4 Ongewenste effecten van de interventies

Er is bewijs van lage kwaliteit voor een positief effect van NSAIDs (RR 1.24; 95% CI 1.07–1.43) (Bijlage 2 en 3).

3.5 Kosteneffectiviteit

Er werden geen studies over kosteneffectiviteit gevonden.

4. Conclusies

Kwaliteit van bewijs

Laag	<i>Pijn</i> Er is beperkt vertrouwen in de schatting van het gunstige effect van NSAIDs op de korte termijn (<3 maanden) in vergelijking met placebo. <i>Kuijpers 2012</i>
-	<i>Functionele beperkingen</i> Er is gebrek aan bewijs voor het effect van NSAIDs op functionele beperkingen.
-	<i>Terugkeer naar werk</i> Er is gebrek aan bewijs voor het effect van NSAIDs op terugkeer naar werk.
Laag	<i>Bijwerkingen</i> Er is beperkt vertrouwen in de schatting van het frequenter optreden van bijwerkingen op de korte termijn (<3 maanden) bij NSAIDs in vergelijking met placebo. <i>Kuijpers 2012</i>

Algehele kwaliteit van bewijs⁹ = laag

5. Van bewijs naar aanbeveling

Door de lage kwaliteit van het bewijs en de onzekerheid over de balans van de gewenste en ongewenste effecten is de werkgroep terughoudend met het aanbevelen van NSAIDs bij patiënten met chronische aspecifieke lage rugklachten. Door de mogelijke bijwerkingen die op kunnen treden ten gevolge van het gebruik van NSAIDs is het van belang dat de (huis)arts de verschillende behandelopties in samenspraak met de patiënt afweegt (zie bijlage 4).

⁹ De algehele kwaliteit van bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs

6. Aanbeveling

NSAID's kunnen worden overwogen voor pijnverlichting op de korte termijn, maar vanwege de potentiële bijwerkingen dienen alternatieve opties (zoals afwachten) ook besproken te worden met de patiënt.

Bijlage 1 van voorbeeld 3

Tabel 1 Waardering relatief belang patiëntrelevante uitkomstmaten

Patiëntrelevante uitkomstmaat	Gemiddelde score ¹⁰	
1. Pijn	8	CRUCIAAL
2. Functionele beperkingen	8	CRUCIAAL
3. Terugkeer naar werk	7	CRUCIAAL
4. Kwaliteit van leven	6	BELANGRIJK
5. Bijwerkingen	8	CRUCIAAL
6. -		
7. -		

*Gemiddelde van 14 werkgroepleden (waaronder) 2 patiënten

¹⁰ 7-9 = cruciaal (worden gebruikt ter bepaling van de algehele kwaliteit van het bewijs)
4-6 = belangrijk
1-3 = niet belangrijk

Bijlage 2 met betrekking tot voorbeeld 3: GRADE evidence profile

Author(s): T Kuijpers, JJA de beer

Date: 2011-10-19

Question: Should NSAIDS be used for chronic non-specific low back pain?

Settings: Primary care

Bibliography: Kuijpers T, van Middelkoop M, Rubinstein SM, Ostelo R, Verhagen A, Koes BW, van Tulder MW. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. Eur Spine J. 2011 Jan;20(1):40-50.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	NSAIDS	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Change in pain intensity (follow-up mean 6 months; measured with: VAS; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision	none	512	508	-	MD 12.40 lower (15.5 to 9.3 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Disability												
0	no evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Return to work												
0	no evidence available					none	-	-	-	-		CRITICAL
Quality of life												
0	no evidence available					none	-	-	-	-		IMPORTANT
Side effects (follow-up mean 3 months)												
4	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision	none	242/519 (46.6%)	195/515 (37.9%)	RR 1.24 (1.07 to 1.43)	91 more per 1000 (from 27 more to 163 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

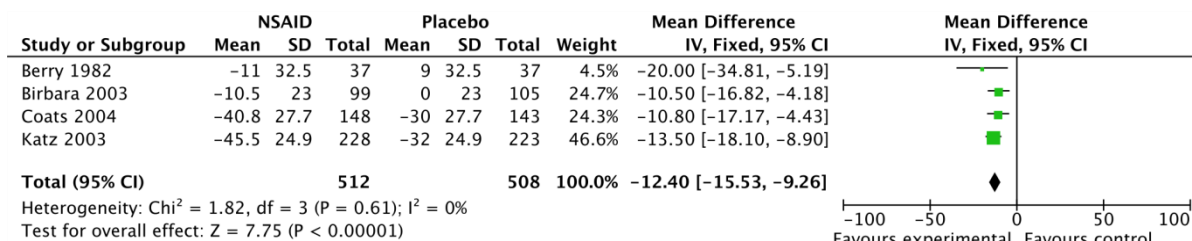
¹ Limitations regarding randomization, withdrawal, co-interventions, follow-up

² In most of the studies a so called Flare design was used: only patients selected whose symptoms and signs exacerbated after stopping drug therapy.

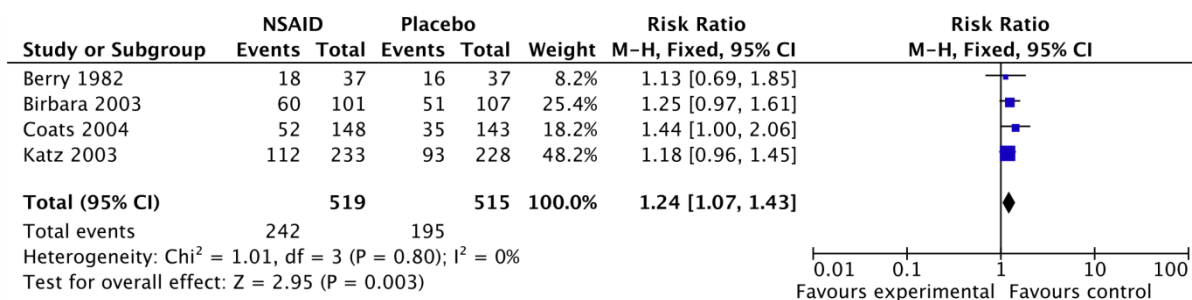
Bijlage 3 met betrekking tot voorbeeld 3: Meta analyse

NSAIDs

Analysis 01.01 NSAIDs vs placebo for chronic non-specific LBP, Change in Pain Intensity from baseline on 100mm VAS. Follow up <=12 weeks.



Analysis 01.02 NSAIDs vs placebo for chronic non-specific LBP, Total adverse events. Follow up <=12 weeks.



Bijlage 4 met betrekking tot voorbeeld 3: Van bewijs naar aanbeveling

Algehele kwaliteit van bewijs voor alle cruciale uitkomsten

laag

Factoren ter bepaling van de sterkte van de aanbeveling¹

	Beslissing	Toelichting
1. Kwaliteit van het bewijs Is de algehele kwaliteit van bewijs hoog?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	...
2. Balans van gewenste en ongewenste effecten 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?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	...
3. Patiëntenperspectief Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de <i>wenselijkheid</i> of de <i>onwenselijkheid</i> van de aan te bieden interventie?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	...
4. Professioneel perspectief Hanteren vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de <i>wenselijkheid</i> of de <i>onwenselijkheid</i> van de aan te bieden interventie?	☒ ja ☐ nee of onduidelijk	...
Onderstaande factoren alleen evalueren indien een <i>positief</i> geformuleerde aanbeveling wordt overwogen²		
5. Middelenbeslag Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen aard?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...
6. Organisatie van zorg Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische aard aanwezig om de interventie toe te passen?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...
7. Maatschappelijk perspectief Zijn voldoende condities van maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	☐ ja ☐ nee of onduidelijk	...

1. Indien een of meerdere factoren positief worden geëvalueerd ('ja') neemt de waarschijnlijkheid van een sterke aanbeveling toe

2. Positief geformuleerd betekent in het desbetreffende voorbeeld dat het aanbieden van NSAID's wordt overwogen. Negatief geformuleerd zou in het desbetreffende voorbeeld betekenen dat het **afraden** van NSAID's wordt overwogen door de richtlijn-commissie.

Sterkte van de aanbeveling

Zwak (conditioneel)

VOORBEELD 4 Parenterale antistolling bij patiënten met kanker die geen andere indicatie voor antistolling hebben

Uitgangsvraag

Wat zijn de gewenste (overleving) en ongewenste effecten (majeure bloedingen) (O) van parenterale antistolling (I) op de korte termijn (≤ 12 maanden) bij patiënten met kanker zonder andere indicatie voor antistolling (P)?

1. Achtergrond

Er zijn hypothesen dat heparine een antitumor effect heeft. Deze hypothese berust op aanwijzingen dat heparine de expressie van oncogenen en de vorming van trombine en fibrine zou remmen.

2. Methode

Bij de beantwoording van deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van een systematische review (Akl et al, 2009).

2.1 Zoekstrategie en selectiecriteria

Er werd gezocht in de database MEDLINE, EMBASE, ISI the Web of Science, en Central tot december 2009.

In deze review werden RCTs geïncludeerd:

- waarin patiënten werden ingesloten met kanker, van welke aard ook, zonder andere indicatie voor antistolling,
- waarbij laag-moleculair gewicht heparine, ongefractioneerde heparine of fondaparinux werd toegediend, en
- werd gekeken naar de overleving 12 maanden en het optreden van majeure bloedingen.

2.2 Cruciale uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de volgende cruciale uitkomstmaten vastgesteld: overleving tot 12 maanden en majeure bloedingen (zie bijlage 1).

3. Resultaten

3.1 Beschrijving studies

Er werden 5 RCTs geselecteerd. Voor een uitvoerige beschrijving van de zoekstrategie en selectie van de literatuur wordt verwezen naar de review. Voor een uitvoerige beschrijving van de patiëntengroepen, interventies en uitkomstmaten wordt eveneens verwezen naar de review.

3.2 Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs was **hoog** voor de 1-jaars overleving en **laag** voor majeure bloedingen (zie bijlage 2). Voor de uitkomstmaat majeure bloedingen waren er de volgende beperkingen: report bias en grote onnauwkeurigheid van de effectgrootte.

3.3 Gewenste effecten van de interventies

1-jaars overleving.

Er is bewijs van hoge kwaliteit voor een positief effect van antistolling op de overleving getuige een vermindering risico op sterfte: RR=0,87 (95% BI: 0,80-0,95) in vergelijking met placebo (Bijlage 2 en 3)

3.4 Ongewenste effecten van de interventies

Majeure bloedingen

Er is bewijs van lage kwaliteit voor een negatief effect van antistolling op majeure bloedingen: RR 1.50 (0.26 - 8.8) (Bijlage 2 en 3).

3.5 Kosteneffectiviteit

Er werden geen studies over kosteneffectiviteit gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria voor de review van Akl et al (2009).

4. Conclusies

Kwaliteit van bewijs Hoog	<i>Overleving tot 12 maanden</i> Er is veel vertrouwen in de schatting van het gunstige effect van parenterale antistolling op de 1-jaars overleving. Akl 2009
Kwaliteit van bewijs Laag	<i>Majeure bloedingen</i> Er is beperkt vertrouwen in de schatting van een verhoogd risico van parenterale antistolling op majeure bloedingen. Akl 2009

Algehele kwaliteit van bewijs¹¹ = laag

5. Van bewijs naar aanbeveling

Door de lage kwaliteit van bewijs ten aanzien van majeure bloedingen heeft de werkgroep weinig vertrouwen in het netto gunstig effect van antistolling betreft. Het is dan ook aangewezen om in samenspraak met de patiënt te bepalen wat voor hem of haar de behandelkeuze zal zijn. Patiënten met een sterke voorkeur voor kortetermijnoverleving, weinig aversie tegen bloedingen, en antistolling geen zware last vinden, kiezen wellicht voor antistolling terwijl patiënten met aversie een andere keuze maken (zie ook bijlage 4).

6. Aanbeveling

Parenterale antistolling kan worden overwogen voor verlenging van de overlevingsduur bij patiënten met kanker zonder andere indicatie voor antistolling. Vanwege het risico op majeure bloedingen dienen alternatieve opties ook besproken te worden met de patiënt.

¹¹ De algehele kwaliteit van bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs

Bijlage 1 m.b.t. voorbeeld 4

Tabel 1 Waardering van relatief belang van patiëntrelevante uitkomstmaten

Patiëntrelevante uitkomstmaat	Gemiddelde score	
1. Overleving tot 12 maanden	8	CRUCIAAL
2. Majeure bloedingen	8	CRUCIAAL
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		

Bijlage 2 m.b.t. voorbeeld 4

Author(s): Elie Akl & Holger Schunemann

Date: 2012-04-04

Question: Should parenteral anticoagulation be used for cancer?

Settings: Outpatient

Bibliography: EA Akl, FF van Doormaal, M Barba, G Kamath, SY Kim, S Kuipers, S Middeldorp, V Yosuico, H Dickinson, HJ Schünemann. Parenteral anticoagulation for prolonging survival in patients with cancer who have no other indication for anticoagulation. CDSR Reviews. 2007 Issue 3

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Parenteral anticoagulation	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortality (follow-up mean 12 months)												
5	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision	none	339/586 (57.8%)	60%	RR 0.87 (0.8 to 0.95)	78 fewer per 1000 (from 30 fewer to 120 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Major bleeding												
3	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	reporting bias ⁴	8/406 (2%)	6/408 (1.5%)	RR 1.50 (0.26 to 8.8)	7 more per 1000 (from 11 fewer to 115 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

¹ Unclear concealment in one of the five trials did not lead to downgrading the quality of evidence.

² The studies used different LMWHs but indirectness is not likely given the similarity in results across studies.

³ The 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm

⁴ Out of 5 included studies, only 3 reported major bleeding. We assumed that this was based on selective reporting of outcomes. The authors of the study did not provide further information.

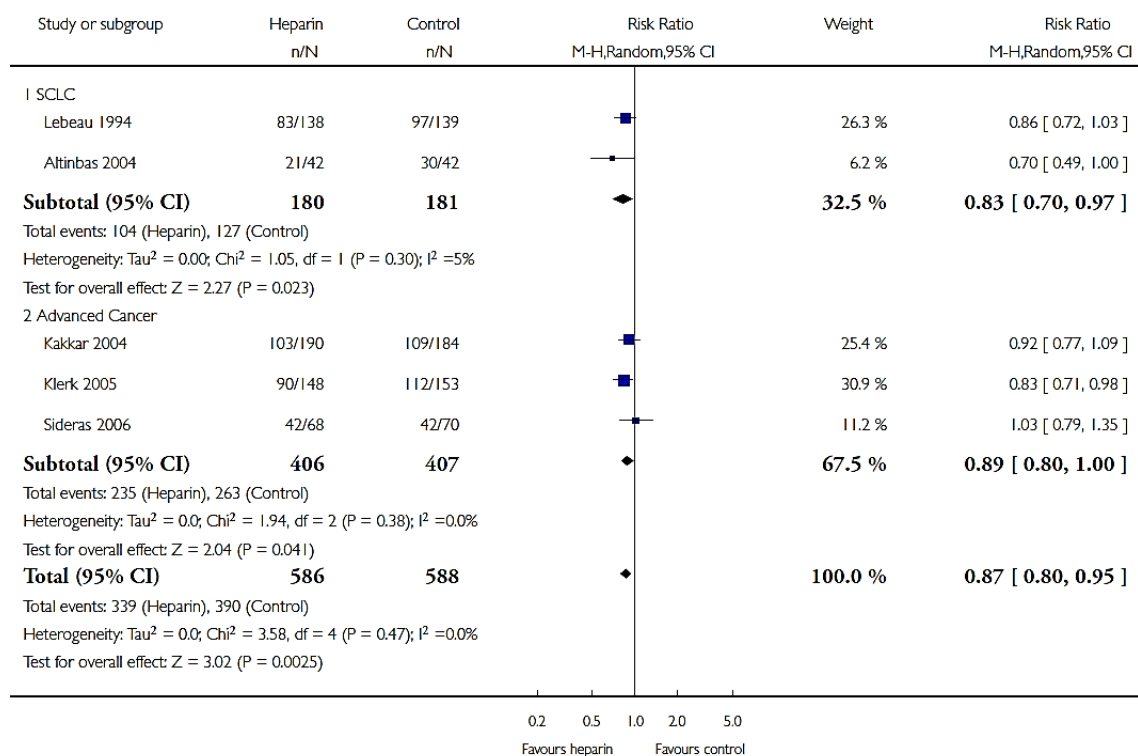
Bijlage 3 m.b.t. voorbeeld 4: Meta-analyses

Analysis 1.2. Comparison 1 Heparin vs placebo, Outcome 2 Mortality at 12 months.

Review: Parenteral anticoagulation for prolonging survival in patients with cancer who have no other indication for anticoagulation

Comparison: 1 Heparin vs placebo

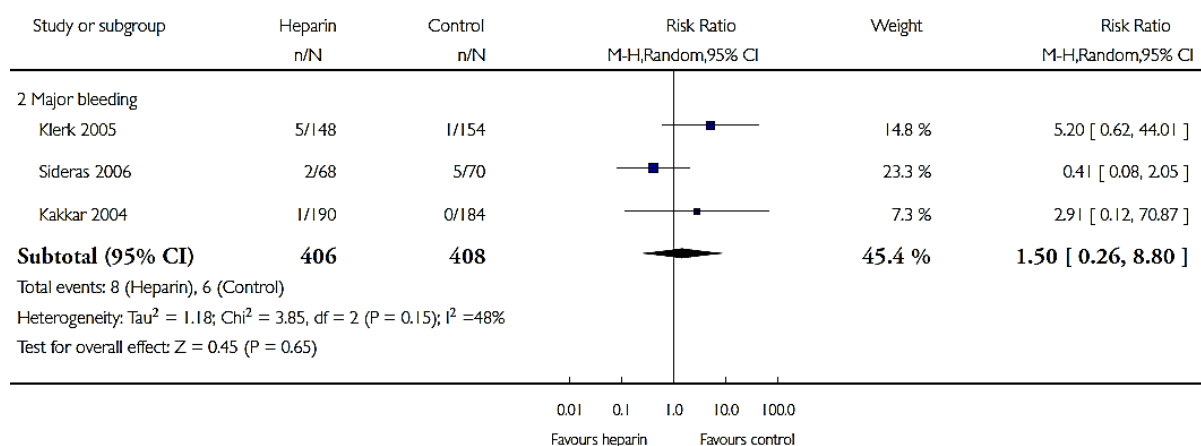
Outcome: 2 Mortality at 12 months



Review: Parenteral anticoagulation for prolonging survival in patients with cancer who have no other indication for anticoagulation

Comparison: 1 Heparin vs placebo

Outcome: 8 Any bleeding



Bijlage 4 m.b.t. voorbeeld 4: Van bewijs naar aanbeveling

Algehele kwaliteit van bewijs voor alle cruciale uitkomsten

laag

Factoren ter bepaling van de sterkte van de aanbeveling¹

	Beslissing	Toelichting
1. Kwaliteit van het bewijs Is de algehele kwaliteit van bewijs hoog?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	...
2. Balans van gewenste en ongewenste effecten 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?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	...
3. Patiëntenperspectief Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de <i>wenselijkheid</i> of de <i>onwenselijkheid</i> van de aan te bieden interventie?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	...
4. Professioneel perspectief Hanteren vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de <i>wenselijkheid</i> of de <i>onwenselijkheid</i> van de aan te bieden interventie?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	...
Onderstaande factoren alleen evalueren indien een <i>positief</i> geformuleerde aanbeveling wordt overwogen²		
5. Middelenbeslag Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen aard?	☐ ja ☒ nee of onduidelijk	...
6. Organisatie van zorg Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische aard aanwezig om de interventie toe te passen?	☒ ja ☐ nee of onduidelijk	...
7. Maatschappelijk perspectief Zijn voldoende condities van maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	☒ ja ☐ nee of onduidelijk	...

1. Indien een of meerdere factoren positief worden geëvalueerd ('ja') neemt de waarschijnlijkheid van een sterke aanbeveling toe

2. Positief geformuleerd betekent in het desbetreffende voorbeeld dat het aanbieden van bloedverdunners wordt overwogen. Negatief geformuleerd zou in het desbetreffende voorbeeld betekenen dat het **afraden** van bloedverdunners wordt overwogen door de richtlijncommissie.

Sterkte van de aanbeveling

Zwak (conditioneel)

5. Verbinding met HARING

Binnen de GRADE_NL werkgroep is gesproken over de verdere verspreiding van het rapport en is voorgesteld om het stramien als aparte tool binnen HARING in te bedden.

De reactie van de projectleider (dr. Tijn Kool) is dat hij bereid is om te kijken waar de verbindingen met HARING kunnen worden gelegd. Dit rapport zal daarom na goedkeuring door de regieraad kwaliteit van zorg worden aangeboden aan de projectleider van HARING voor een gezamenlijk overleg over de verbindingen die kunnen worden gelegd.

6. Voorstel verankering en voortzetting werkgroep GRADE_NL

De werkgroep GRADE_NL wil graag evalueren of het voorstel voor:

- het stramien van de tekst, met inbegrip van
- het formuleren van conclusie en gradering van algehele kwaliteit van bewijs,
- het evalueren van factoren ter bepaling van de sterkte van een aanbeveling, en
- het formuleren van (de sterkte van) een aanbeveling,

voldoende aansluit bij de praktijk van richtlijnmakers, en welke aanpassingen en verbeteringen nog nodig worden geacht voor een brede implementatie van de voorstellen. Een bijeenkomst van het EBRO-platform of een invitational conference vanuit het Nederlands Zorginstituut (NZi®) / regieraad kwaliteit van zorg zou een goede gelegenheid zijn om deze voorstellen onder de aandacht te brengen. De terugkoppeling vanuit een dergelijke bijeenkomst en de ervaringen van de deelnemers van de werkgroep GRADE_NL kunnen input leveren voor het verbeteren van het stramien van de tekst etc. Voortzetting van de werkgroep GRADE_NL is tevens gewenst om een stramien voor de richtlijntekst te ontwerpen voor zover deze betrekking heeft op diagnostische vragen en aanbevelingen. Hiertoe zal een voorstel bij de regieraad kwaliteit van zorg worden ingediend.