

# Bijlage Methode

Elke module is opgebouwd volgens een vast stramien: uitgangsvraag, aanbevelingen, literatuurbespreking, conclusies, overwegingen en referenties. De antwoorden op de uitgangsvragen (dat zijn de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Enkele uitgangsvragen zijn zonder systematisch literatuuronderzoek uitgewerkt.

## **Knelpuntenanalyse**

In de voorbereidende fase van de richtlijn is door de werkgroep een overzicht met knelpunten opgesteld. Deze knelpunten zijn middels een enquête voorgelegd aan zorgprofessionals via relevante beroeps- en wetenschappelijke verenigingen. Hierbij werd de respondenten gevraagd de knelpunten te prioriteren. Tevens was er de mogelijkheid om andere knelpunten aan te dragen. De uitkomsten van de knelpunteninventarisatie ziet u in onze '[Factsheet knelpuntenenquête de Ziekte van Parkinson: palliatieve fase](#) (december 2021)'. Deze resultaten zijn door de werkgroep besproken en omgezet in uitgangsvragen.

## **Ontwikkeling module(s)**

### Zoeken en selecteren

Bij deze modules is de uitgangsvraag omgezet naar één of meerdere onderzoeksvragen op basis van specifieke zoektermen. Daarnaast zijn door de werkgroep uitkomstmaten aangegeven die voor de patiënt belangrijk zijn. Deze uitkomstmaten zijn gewaardeerd op basis van belang bij de besluitvorming en hierdoor onderverdeeld in cruciale, belangrijke en niet-belangrijke uitkomstmaten.

Aan de hand van deze zoektermen is gezocht in diverse elektronische databases naar wetenschappelijke literatuur. De zoekstrategieën per onderzoeksvraag vindt u in bijlage Zoekverantwoording.

Op basis van vooraf opgestelde in- en exclusiecriteria werd de gevonden literatuur geselecteerd, eerst op basis van de titel en samenvatting en vervolgens op basis van het gehele artikel. Per module zijn de aantallen gevonden artikelen en de aantallen geëxcludeerde studies te vinden in bijlage Zoekverantwoording. Redenen voor exclusie zijn opgenomen in de exclusietabellen in bijlage Zoekverantwoording.

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

1. systematische reviews.
2. gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's).
3. niet gerandomiseerde gecontroleerde studies (CCT's).

### Kwaliteit van individuele studies

Individuele studies werden beoordeeld door middel van de Cochrane Risk of Bias tool (gerandomiseerde studies) en de AMSTAR Risk of Bias tool (systematische reviews).

### Kwaliteit van het bewijs

Vervolgens werd de kwaliteit van het bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. De kwaliteit van bewijs wordt weergegeven in vier categorieën: hoog, matig, laag en zeer laag. Zoals te zien is in tabel 1, starten RCT's hoog en observationele studies laag. Vijf factoren verlagen de kwaliteit van de bewijskracht en drie factoren kunnen de kwaliteit van de evidentie verhogen (zie tabel 1). Op deze manier werd de bewijskracht per uitkomstmaat gegradeerd.

Tabel 1. GRADE-methodiek voor het graderen van bewijs

Kwaliteit van bewijs	Onderzoeksopzet	Verlagen als	Verhogen als
Hoog	Gerandomiseerde studie	Beperkingen in de onderzoeksopzet	Sterke associatie
Redelijk		-1 ernstig	+ 1 sterk
Laag	Observationele studie	-2 zeer ernstig	+ 2 zeer sterk
Zeer laag		Inconsistenties	Dosis-respons relatie
		-1 ernstig	+ 1 bewijs voor deze relatie
		-2 zeer ernstig	Aanwezigheid van plausibele residuele confounding
		Indirectheid	+ 1 zou een aangetoond effect verminderen, of
		-1 ernstig	+ 1 zou een onterecht effect suggereren als de resultaten geen effect laten zien
		-2 zeer ernstig	
		Imprecisie	
		-1 ernstig	
		-2 zeer ernstig	
		Publicatiebias	
		-1 waarschijnlijk	
		-2 zeer waarschijnlijk	

#### Algehele kwaliteit van bewijs

Omdat het beoordelen van de kwaliteit van bewijs in de GRADE-methodiek per uitkomstmaat geschiedt, is er behoefte aan het bepalen van de algehele kwaliteit van bewijs. Voor het literatuuronderzoek werd door de richtlijnwerkgroep bepaald welke uitkomstmaten cruciaal, belangrijk en niet belangrijk zijn. Het niveau van de algehele kwaliteit van bewijs wordt in principe bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Als echter de kwaliteit van het bewijs verschilt tussen de verschillende cruciale uitkomstmaten zijn er twee opties:

- De uitkomstmaten wijzen in verschillende richtingen (zowel gewenst als ongewenste effecten) of de balans tussen gewenste en ongewenste effecten is onduidelijk, dan bepaalt de laagste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaten de algehele kwaliteit van bewijs;
- De uitkomstmaten wijzen in dezelfde richting (richting gewenst of richting ongewenst effecten), dan bepaalt de hoogste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaat dat op zichzelf voldoende is om de interventie aan te bevelen van de algehele kwaliteit van bewijs.

Op basis hiervan werden de conclusies geformuleerd (zie tabel 2).

Tabel 2. Formulering conclusies op basis van kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat

Kwaliteit van bewijs	Interpretatie	Formulering conclusie
Hoog	Er is <u>veel vertrouwen</u> dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect.	Zie tabel 3
Redelijk	Er is <u>redelijk vertrouwen</u> 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.	Zie tabel 3
Laag	Er is <u>beperkt vertrouwen</u> in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.	Zie tabel 3
Zeer laag	Er is <u>weinig vertrouwen</u> in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.	Zie tabel 3

Formulering algehele kwaliteit van bewijs: hoog/redelijk/laag/zeer laag.

Tabel 3. Standaard GRADE conclusies

Grootte van het effect*	Suggesties voor het verwoorden van een conclusie (per uitkomstmaat)
<b>Certainty of evidence: hoog (mogelijke werkwoorden: geeft, heeft (een effect) resulteert in, zal, [Eng: does])</b>	
Groot effect	X geeft een grote vermindering van [sterfte] X resulteert in een grote vermindering van [sterfte]
Matig effect	X vermindert [sterfte] X resulteert in een vermindering van [sterfte]
Klein effect (belangrijk)	X vermindert de sterfte enigszins
Klein effect (geen belangrijk)	X heeft een klein effect, dat wellicht geen belangrijke vermindering van [sterfte] is X resulteert in een klein effect, dat wellicht geen belangrijke vermindering van [sterfte] is X resulteert in een klein, mogelijk onbelangrijk effect op [sterfte] X resulteert niet in een belangrijke vermindering van [sterfte]
Geen effect	X vermindert [sterfte] niet X heeft niet of nauwelijks effect op [sterfte]
<b>Certainty of evidence: redelijk (waarschijnlijk, of resulteert waarschijnlijk in ([Eng: does]))</b>	
Groot effect	X resulteert waarschijnlijk in een grote vermindering van [sterfte]
Matig effect	X vermindert waarschijnlijk [sterfte]
Klein effect (belangrijk)	X vermindert [sterfte] waarschijnlijk enigszins
Klein effect (niet belangrijk)	X heeft waarschijnlijk een klein, maar mogelijk onbelangrijk effect op [sterfte] X resulteert waarschijnlijk in een klein effect dat wellicht geen belangrijke vermindering van [sterfte] betreft X resulteert waarschijnlijk in een klein, mogelijk onbelangrijk effect op [sterfte]
Geen effect	X vermindert [sterfte] waarschijnlijk niet X heeft waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op [sterfte]
<b>Certainty of evidence: laag (werkwoorden: zou kunnen, lijkt, suggereert)</b>	
Groot effect	X zou kunnen resulteren in een grote vermindering van [sterfte] X lijkt te kunnen resulteren in een grote vermindering van [sterfte]
Matig effect	X zou [sterfte] kunnen verminderen X lijkt [sterfte] te kunnen verminderen
Klein effect (belangrijk)	X zou [sterfte] enigszins kunnen verminderen X lijkt [sterfte] enigszins te verminderen
Klein effect (niet belangrijk)	X zou een klein mogelijk, maar onbelangrijk effect op [sterfte] kunnen hebben. X zou kunnen resulteren in een klein effect dat wellicht geen belangrijke (of onbelangrijke) vermindering van [sterfte] betreft X lijkt te resulteren in een klein effect dat wellicht geen belangrijke (of onbelangrijke) vermindering van [sterfte] betreft X zou kunnen resulteren in een klein mogelijk onbelangrijk effect op [sterfte] X zou kunnen resulteren in een klein effect dat wellicht geen belangrijke vermindering van [sterfte] betreft X zou kunnen resulteren in een klein mogelijk onbelangrijk effect op [sterfte]
Geen effect	X vermindert [sterfte] wellicht niet X zou [sterfte] niet of nauwelijks verminderen X lijkt [sterfte] niet te verminderen
<b>Certainty of evidence: zeer laag (werkwoorden: zou kunnen, lijkt, suggereert)</b>	
Effect	We zijn onzeker over het effect van X op de sterfte

\*Noten:

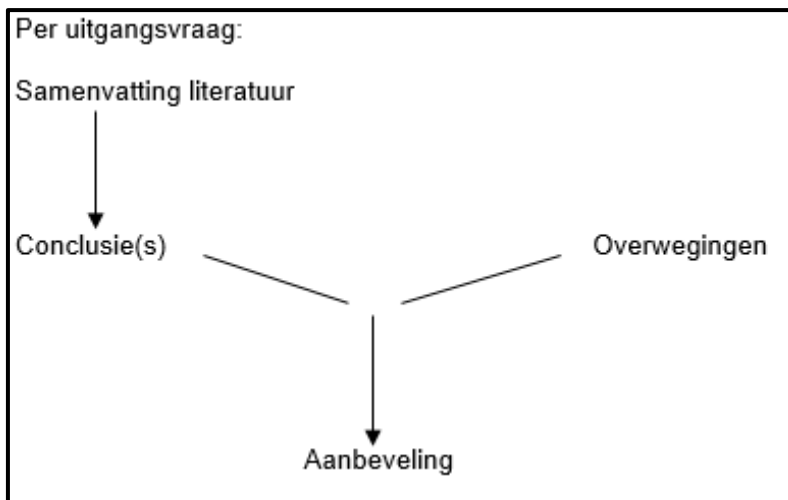
- Grote en redelijke effecten zijn sowieso belangrijk! Kleine effecten kunnen belangrijk of onbelangrijk zijn.
- Bij het beslissen over de vraag of het een belangrijk of onbelangrijk effect betreft is een leidraad wat de drempelwaarde is waarboven of waarbeneden de beslissing (aanbeveling) zou veranderen.
- Als de richtlijn geen drempelwaarde kan bepalen:
  - Continue uitkomstmaten op dezelfde schaal gemeten: in relatie tot MID effectgrootte beoordelen. "Voor sommige uitkomsten is al vastgesteld dat er een specifiek niveau is waarbij het effect belangrijk is voor patiënten (bijvoorbeeld onderzoek laat zien dat 4 punten op de Health Related Quality of Life-schaal belangrijk zijn voor patiënten). In andere gevallen kunnen beoordelaars een drempelwaarde gebruiken (GRADE beveelt aan dat RR < 0,80 of > 1,25), of hun eigen

oordeel gebruiken." klein (0,2 - 0,5 MID), matig (0,5 - 1,5 MID) en groot >1,5 MID. Geen effect: 0 tot 0,2 MID. Indien MID onbekend, omrekenen naar SMD.

- Continue uitkomstmaten op verschillende schalen gemeten: SMD=0,2 (klein); SMD=0,5 (redelijk); SMD=0,8 groot.
- Dichotome uitkomstmaten (absolute effect: NNT = RRR \* baseline risico): context gebonden (odds ratio's converteren naar RR!).

### Formuleren van overwegingen

Naast het bewijs uit de literatuur (conclusies) zijn er andere overwegingen die meespelen bij het formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken onder het kopje 'Overwegingen' in de module. Hierin worden de conclusies (op basis van de literatuur) geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de conclusie(s) in combinatie met deze overwegingen (Figuur 1).



Figuur 1. Van bewijs naar aanbeveling

Bij het schrijven van de overwegingen zijn onderstaande zaken in acht genomen:

### 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.

### Patiëntenperspectief

Beschreven wordt in hoeverre het bewijs aansluit bij de waarde en behoefte van de patiënt. Wat vindt de patiënt het belangrijkste? Of waar loopt de patiënt tegenaan? Is er voldoende bewijskracht voor de voor patiënten relevante uitkomsten? Wat zijn de consequenties voor patiënten (bijv. opnameduur, kosten die zij zelf maken).

### Professioneel perspectief

Beschreven wordt in hoeverre het bewijs aansluit bij de inzichten van de professional. Bijvoorbeeld als het gaat om de kennis en ervaring met de interventie, de te verwachten risico's die de professional loopt en de te verwachten tijdsbesparing/tijdsinvestering.

### Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Beschreven wordt in hoeverre de interventie aanvaardbaar is. DenkDenk hierbij aan ethische en juridische overwegingen, maar ook in hoeverre het haalbaar is. Denk daarbij aan voldoende tijd, kennis en mankracht, impact op de organisatie van zorg of bijvoorbeeld beschikbaarheid van medicatie en kosten.

### Balans van gewenste en ongewenste effecten

Beschreven wordt in hoeverre de voordelen opwegen tegen de nadelen. Ook de perspectieven van de patiënt en de professional worden belicht, als die verschillend zijn.

### Rationale voor de aanbeveling

Optioneel eindigt de overweging met een heel korte samenvatting waarom de aanbeveling voor of tegen de interventie adviseert.

### Formuleren van aanbevelingen

Aanbevelingen in richtlijnen geven een antwoord op de uitgangsvraag. De GRADE-methodiek kent twee soorten aanbevelingen: sterke aanbevelingen of conditionele (zwakke) aanbevelingen. De sterkte van de aanbevelingen reflecteert de mate van vertrouwen waarin - voor de groep patiënten waarvoor de aanbevelingen zijn bedoeld - de gewenste effecten opwegen tegen de ongewenste effecten. Zie voor de formulering van sterke en zwakke aanbevelingen Tabel 4.

Tabel 4. Formulering van aanbevelingen

Gradering van aanbeveling	Betekenis	Voorkeursformulering
Sterke aanbeveling voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.	Gebiedende wijs (Geef de patiënt ..., Adviseer ...)
Zwakke aanbeveling voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen.	Overweeg [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
Neutraal	...	...
Zwakke aanbeveling tegen	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie niet kiezen.	Wees terughoudend met [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
Sterke aanbeveling tegen	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie niet kiezen.	Gebiedende wijs (Geef niet ..., ontraden)

### Inbreng patiëntenperspectief

Via Patiëntenfederatie Nederland namen patiëntvertegenwoordigers Parkinson Vereniging zitting in de werkgroep. De Patiëntenfederatie nam als agendalid deel. De input van patiëntvertegenwoordigers is nodig voor de ontwikkeling van kwalitatief goede richtlijnen. Goede zorg voldoet immers aan de wensen en eisen van zowel zorgverlener als patiënt. Door middel van onderstaande werkwijze is informatie verkregen en zijn de belangen van de patiënt meegenomen:

- Bij aanvang van het richtlijntraject hebben de patiëntvertegenwoordigers knelpunten aangeleverd.
- Er is een enquête uitgezet onder patiënten via de Parkinson Vereniging.
- De patiëntvertegenwoordigers hebben de conceptteksten beoordeeld om het patiëntenperspectief in de formulering van de definitieve tekst te optimaliseren.
- Patiëntenfederatie Nederland en Parkinson Vereniging zijn geconsulteerd in de externe commentaarronde.
- Patiëntenfederatie Nederland heeft ingestemd met de inhoud van de richtlijn.
- Patiënteninformatie / een patiëntensamenvatting wordt opgesteld en gepubliceerd op de daarvoor relevante sites.