

## Bijlage 9 Methode ontwikkeling

### Ontwikkeling module(s)

Elke module is opgebouwd volgens een vast stramien:

- uitgangsvraag
- conclusies van evidence
- overwegingen
- aanbevelingen<sup>1</sup>
- literatuur

De antwoorden op de uitgangsvragen (dat zijn de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek (evidence-based). Enkele uitgangsvragen zijn zonder systematisch literatuuronderzoek uitgewerkt (consensus-based). In elke module is per uitgangsvraag aangegeven hoe de aanbevelingen tot stand zijn gekomen.

#### *Uitgangsvragen zonder systematisch literatuuronderzoek (consensus-based)*

Bij een aantal uitgangsvragen is geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De teksten en aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroep op basis van kennis en ervaringen uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door (niet systematisch) literatuuronderzoek. Deze artikelen zijn niet methodologisch beoordeeld.

#### *Uitgangsvraag op basis van systematisch literatuuronderzoek (evidence-based)*

##### Zoeken en selecteren

Uitgangsvragen zijn omgezet naar één of meerdere onderzoeksvragen op basis van specifieke zoektermen. Aan de hand van deze zoektermen is gezocht in diverse elektronische databases naar wetenschappelijke literatuur. Alle zoekstrategieën zijn te vinden in bijlage 7 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. De aantallen gevonden artikelen en de aantallen geëxcludeerde artikelen en redenen voor exclusie zijn opgenomen in de flowchart in bijlage 7.

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

1. Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) of systematische reviews van RCT's
2. Niet gerandomiseerde gecontroleerde studies (CCT's) of systematische reviews van CCT's

Andere studiedesigns zoals kwalitatieve studies of systematische reviews van observationele studies zijn alleen geïnccludeerd wanneer (systematische reviews van) van RCT's, CCT's niet geschikt werden bevonden voor het beantwoorden van de uitgangsvraag.

##### Kwaliteit van individuele studies

Kwaliteit van individuele studies werd op verschillende manieren beoordeeld:

- De kwaliteit van (systematische reviews van) RCT's en CCT's werden beoordeeld door middel van de Cochrane Risk of Bias tool.
- De kwaliteit van kwalitatieve studies werden beoordeeld met behulp van de [CASP Qualitative Studies checklist](#) waarin onderscheid wordt gemaakt tussen methodologische limitaties over doel en geschiktheid van het onderzoek, onderzoeksmethode en theoretische benadering, selectie van de steekproef, data collectie, data analyse en onderzoeksresultaten.
- Voor systematische reviews van andere studies dan RCT's en CCT's is de kwaliteit niet bepaald.

---

<sup>1</sup> In de web-versie van de richtlijn palliatieve zorg voor kinderen worden de aanbevelingen als eerste weergegeven zodat de gebruikers de aanbevelingen gelijk kunnen zien.

### Kwaliteit van het bewijs

De methodiek voor het beoordelen van de kwaliteit van het bewijs is afhankelijk van het studiedesign.

De kwaliteit van het bewijs van kwantitatieve studies (o.a. RCT's en CCT's) is beoordeeld volgens de GRADE-methodiek (1).

De kwaliteit van bewijs voor deze studies 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

Niveau van bewijs	Studie design	Lager als	Hoger als
Hoog	RCT's	<b>Risk of bias</b> -1 Ernstig -2 Zeer ernstig	<b>Effect grootte</b> + 1 Groot + 2 Zeer groot
Matig		<b>Inconsistentie</b> -1 Ernstig -2 Zeer ernstig	<b>Dose response</b> + 1 Bewijs van een gradiënt
Laag	Observationele studie	<b>Indirectheid</b> -1 Ernstig -2 Zeer ernstig	<b>Alle mogelijke confounding</b> + 1 kan het gepresenteerde effect verlagen
Zeer laag		<b>Imprecisie</b> -1 Ernstig -2 Zeer ernstig  <b>Publicatie bias</b> -1 Waarschijnlijk	OF + 1 Suggereert een vals effect wanneer er geen effect wordt gevonden

De kwaliteit van het bewijs van kwalitatieve studies werd beoordeeld volgens de aangepaste GRADE-CERQUAL methodiek (2). De kwaliteit van bewijs voor kwalitatieve studies wordt weergegeven in vier categorieën hoog, matig, laag en zeer laag.

Vier factoren kunnen het vertrouwen in het bewijs verlagen (zie tabel 2).

Tabel 2. GRADE-CERQUAL-methodiek voor het graderen van bewijs

Niveau van bewijs	Studie design	Lager als
Hoog vertrouwen in het bewijs	Kwalitatieve studie	<b>Methodologische limitaties</b> <i>De mate waarin er zorgen zijn over het ontwerp of de uitvoering van het onderzoek dat de bevindingen heeft gerapporteerd.</i>
Matig vertrouwen in het bewijs		0 Geen methodologische limitaties -1 Weinig methodologische limitaties -2 Veel Methodologische limitaties
Laag vertrouwen in het bewijs		<b>Coherentie</b> <i>De mate waarin de bevindingen uit individuele onderzoeken overeenkomstig zijn</i>
Zeer laag vertrouwen in het bewijs		0 Coherent -1 Niet coherent  <b>Relevantie</b>

		<p><i>De mate waarin de bevindingen toepasbaar zijn op de context (perspectief, populatie of setting) gespecificeerd in de uitgangsvraag.</i></p> <p>0 Relevant -1 Niet relevant</p> <p><b>Saturatie (adequaatheid van data)</b> <i>Een algemene bepaling van de mate van rijkdom en hoeveelheid gegevens die een bevinding ondersteunen</i></p> <p>0 Voldoende saturatie -1 Onvoldoende saturatie</p>
--	--	--

### Conclusies van het literatuuronderzoek

Om de conclusies van het literatuuronderzoek te formuleren, is eerst elk geïncludeerd artikel samengevat in een evidence tabel. In deze tabel worden de volgende elementen beschreven: studie design, studie populatie, interventie, uitkomstmaten en resultaten, en risk of bias en studie limitaties. Nadat het artikel is samengevat in de evidence tabel, wordt de resultaten per uitkomstmaat en per uitgangsvraag samengevat en gegradeerd in tabellen. Deze tabellen bevatten een samenvatting van resultaten per uitkomstmaat, de GRADE-beoordeling van de kwaliteit van het bewijs en bijbehorende conclusies.

Zowel de evidence tabellen als de tabellen met de samenvatting en gradering van het bewijs, zijn te vinden in bijlage 8 Evidence tabellen en GRADE-profielen.

De conclusies van het literatuuronderzoek, zijn te ook te vinden in de richtlijntekst zelf onder het kopje 'conclusies van evidence' in elke module.

Zie tabel 4 voor een overzicht van de kwaliteit van het bewijs met bijbehorende interpretatie en formulering van de conclusies.

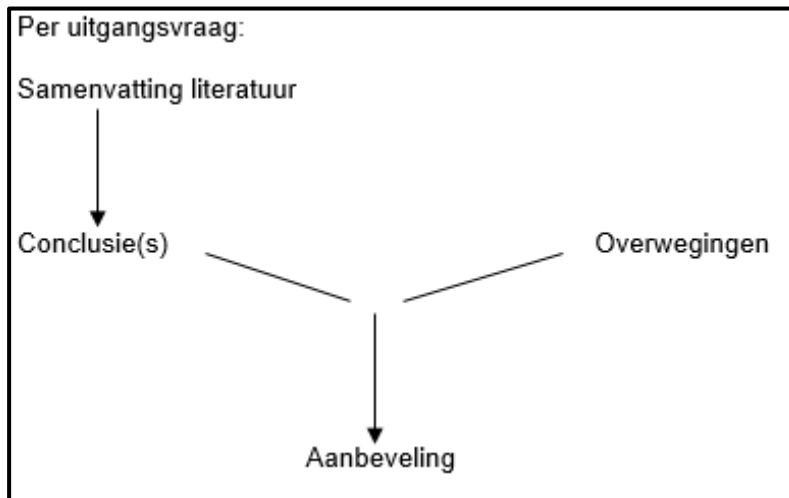
*Tabel 4. Formulering conclusies op basis van kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat*

<b>Kwaliteit van bewijs</b>	<b>Interpretatie</b>	<b>Formulering conclusie</b>
Hoog	Er is <u>veel vertrouwen</u> dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect.	Er is hoog kwaliteit bewijs gevonden in [aantal] [studie design] dat... (Referenties)
Matig	Er is <u>matig 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.	Er is matig kwaliteit bewijs gevonden in [aantal] [studie design] dat... (Referenties)
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.	Er is laag kwaliteit bewijs gevonden in [aantal] [studie design] dat... (Referenties)
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.	Er is zeer laag kwaliteit bewijs gevonden in [aantal] [studie design] dat... (Referenties)
Formulering algehele kwaliteit van bewijs: hoog/matig/laag/zeer laag.		

### *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.

#### Aanbevelingen uit andere richtlijnen

Aanbevelingen uit andere gepubliceerde richtlijnen zijn indien relevant beschreven en meegenomen in de overwegingen. In bijlage 7 is te vinden hoe de geïncludeerde richtlijnen zijn geselecteerd.

#### Patiënten perspectief

Beschrijft 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

Beschrijft 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

Beschrijft in hoeverre de interventie aanvaardbaar is, hierbij kan gedacht worden aan ethische en juridische overwegingen. Beschrijft in hoeverre de interventie haalbaar is, hierbij kan gedacht worden 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

Beschrijft in hoeverre de voordelen opwegen tegen de nadelen. Hierin kunnen ook perspectieven van de patiënt en de professional belicht worden, als die verschillend zijn.

#### Rationale voor de aanbeveling

Overwegingen kunnen worden geëindigd met een heel korte samenvatting over waarom een aanbeveling voor of tegen de interventie adviseert.

#### Formuleren van aanbevelingen

Aanbevelingen in richtlijnen geven een antwoord op de uitgangsvraag. Op basis van de conclusies van literatuuronderzoek, klinische expertise en andere overwegingen zoals hierboven beschreven zijn de aanbevelingen geformuleerd. De werkgroepen besluiten samen over de richting en sterkte van de aanbevelingen. Alle aanbevelingen zijn gecontroleerd door de kerngroep van de richtlijn.

De richtlijn bevat twee typen aanbevelingen die dezelfde kracht kunnen hebben:

1. aanbevelingen gebaseerd op wetenschappelijk bewijs en
2. aanbevelingen gebaseerd op kennis en consensus van experts indien wetenschappelijk onderzoek niet beschikbaar is.

De kerngroep heeft ervoor gekozen om de kracht van aanbevelingen in graderingen weer te geven (zie tabel 5). Gradering van aanbevelingen:

- Groen: sterke aanbeveling waarbij er weinig onzekerheid is. De aanbeveling dient te worden uitgevoerd.
- Oranje: zwakke aanbeveling waarbij er een grotere mate van onzekerheid is. De aanbeveling geeft aan wat een mogelijkheid kan zijn voor zorg en wat er overwogen dient te worden. Andere factoren spelen een grote rol, zoals de (klinische) context van kind en ouders;
- Rood: sterke aanbeveling tegen waarbij de nadelen groter zijn dan de voordelen. De aanbeveling geeft aan dat een handeling niet moet worden verricht.

In sommige gevallen is aangegeven dat het niet mogelijk is om een aanbeveling te formuleren.

Tabel 5. Criteria voor het graderen van kwaliteit van bewijs en sterkte van aanbevelingen (3)

Gradering van de aanbeveling	DOEN	OVERWEEG	NIET DOEN
<b>Conclusies van bewijs volgens GRADE</b>	Voordelen >>> nadelen	Voordelen > = nadelen	Geen baat/mogelijk schade
<b>Hoog</b> Consistent bewijs van goed uitgevoerde studies of systematische reviews van hoge kwaliteit	Sterke aanbeveling gebaseerd op hoge kwaliteit van bewijs	Zwakke aanbeveling gebaseerd op hoge kwaliteit van bewijs	Sterke aanbeveling om niet te doen gebaseerd op hoge kwaliteit van bewijs
<b>Matig</b> Bewijs van studies of systematische review met weinig limitaties	Sterke aanbeveling gebaseerd op matig kwaliteit van bewijs	Zwakke aanbeveling gebaseerd op matig kwaliteit van bewijs	Sterke aanbeveling om niet te doen gebaseerd op matig kwaliteit van bewijs
<b>Laag/Zeer laag</b> Bewijs van studies met ernstige limitaties of enkel gebaseerd op de mening van deskundigen	Sterke aanbeveling gebaseerd op mening van deskundigen	Zwakke aanbeveling gebaseerd op (zeer) lage kwaliteit van bewijs. Uiteenlopende mening van deskundigen	Sterke aanbeveling om niet te doen gebaseerd op mening van deskundigen

Zie tabel 6 voor een overzicht van graderingen van aanbevelingen met bijbehorende betekenis en voorkeursformulering.

*Tabel 6. Formulering van aanbevelingen*

<b>Gradering van aanbeveling</b>	<b>Betekenis</b>	<b>Voorkeursformulering</b>
<b>Doen - Sterke aanbeveling</b>	Sterke aanbeveling waarbij er weinig onzekerheid is. De aanbeveling dient te worden uitgevoerd	Gebiedende wijs (Geef de patiënt ..., Adviseer ...)
<b>Overweeg - Zwakke aanbeveling</b>	Zwakke aanbeveling waarbij er een grotere mate van onzekerheid is. De aanbeveling geeft aan wat een mogelijkheid kan zijn voor zorg en wat er overwogen dient te worden. Andere factoren spelen een grote rol, zoals de (klinische) context van kind en ouders;	Overweeg [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
<b>Niet doen - Sterke aanbeveling</b>	Sterke aanbeveling tegen waarbij de nadelen groter zijn dan de voordelen. De aanbeveling geeft aan dat een handeling niet moet worden verricht.	Gebiedende wijs (Geef niet ..., ontraden)

*Literatuur*

1. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.
2. Lewin S, Booth A, Glenton C, Munthe-Kaas H, Rashidian A, Wainwright M, et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings: introduction to the series. *Implement Sci.* 2018;13(Suppl 1):2.
3. Gibbons RJ, Smith S, Antman E. American College of Cardiology/American Heart Association clinical practice guidelines: Part I: where do they come from? *Circulation.* 2003;107(23):2979-86.