

Bijlage Methode

Inbreng patiëntperspectief

Het patiëntperspectief is vertegenwoordigd door de Patiëntenfederatie Nederland in de klankbordgroep. 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.
- Stichting Palliatieve Zorg Nederland (stichting PZNL) heeft diepte-interviews gehouden bij patiënten en naasten.
- De patiëntvertegenwoordigers hebben de conceptteksten beoordeeld om het patiëntenperspectief in de formulering van de definitieve tekst te optimaliseren.
- Patiëntenfederatie Nederland is geconsulteerd in de externe commentaarronde.
- Patiëntenfederatie Nederland heeft ingestemd met de inhoud van de richtlijn.
- Informatie voor patiënten en naasten wordt opgesteld en gepubliceerd op de daarvoor relevante sites.

Opbouw modules

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 de prioriteren. Tevens was er de mogelijkheid om andere knelpunten aan te dragen.

De uitkomsten van de knelpunteninventarisatie ziet u via onderstaande hyperlink:

[Factsheet knelpunteninventarisatie Koorts in de palliatieve fase \(juli 2023\)](#).

Daarnaast heeft stichting Palliatieve Zorg Nederland (stichting PZNL) interviews gehouden met patiënten en naasten. Deze resultaten zijn door de werkgroep besproken en omgezet in uitgangsvragen.

Ontwikkeling module(s)

Uitgangsvragen zonder systematisch literatuuronderzoek

Bij de modules over voorlichting, behandeling van de oorzaak en niet-medicamenteuze symptomatische behandeling is geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De teksten en aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis en ervaringen uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door (niet-systematisch) literatuuronderzoek. Deze artikelen zijn niet methodologisch beoordeeld.

De GRADE-methodiek

De modules over diagnostiek en medicamenteuze symptomatische behandeling zijn via de evidence-based GRADE-methodiek uitgewerkt.

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).

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	Onderzoeksoptzet	Verlagen als	Verhogen als
Hoog	Gerandomiseerde studie	<u>Beperkingen in de onderzoeksoptzet</u> -1 ernstig -2 zeer ernstig <u>Inconsistenties</u> -1 ernstig -2 zeer ernstig <u>Indirectheid</u> -1 ernstig -2 zeer ernstig <u>Imprecisie</u> -1 ernstig -2 zeer ernstig <u>Publicatiebias</u> -1 waarschijnlijk -2 zeer waarschijnlijk	<u>Sterke associatie</u> + 1 sterk + 2 zeer sterk <u>Dosis-respons relatie</u> + 1 bewijs voor deze relatie <u>Aanwezigheid van plausibele residuele confounding</u> + 1 zou een aangetoond effect verminderen, of + 1 zou een onterecht effect suggereren als de resultaten geen effect laten zien

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, overgenomen uit [Tool GRADE voor interventies \(zorginzicht.nl\)](#) [Dutch GRADE network, 2022]).

Tabel 2. Gestandaardiseerde formuleringen van resultaten en interpretatie

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

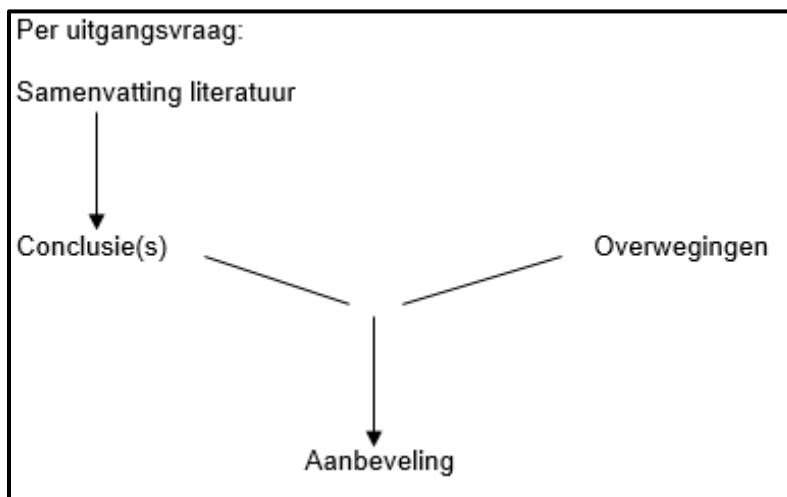
Bron: Santesso, Glenton et al. 2020 (GRADE guidelines 26). Vertaling: Dutch GRADE Network

- 8 Hoge kwaliteit bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect
- 9 Redelijke kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect, maar kan daar substantieel van verschillen
- 10 Lage kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan substantieel verschillen van het geschatte effect
- 11 Zeer lage kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt zeer waarschijnlijk substantieel van het geschatte effect

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 waaronder de beslissing (aanbeveling) zou veranderen. Voor het uitvoeren van de literatuurstudie wordt door de werkgroep vastgesteld welke voor zorggebruikers uitkomstmaten relevant zijn, met aandacht voor tevoren vastgestelde grenzen voor klinische relevantie [Zorginstituut Nederland 2021], de zogenaamde minimum clinically important difference (MCID). Voor elke uitkomstmaat kan een MCID worden vastgesteld. Als het om één specifieke vragenlijst gaat dan kan de MCID worden vastgesteld door de werkgroep, maar voor veel vragenlijsten is deze op basis van onderzoek al vastgesteld. Als er voor een meta-analyse meerdere vragenlijsten (met als uitkomst een SMD (Gestandaardiseerd gemiddeld verschil tussen twee groepen)) zijn gebruikt of er is gebruik gemaakt van dichotome maten (met als uitkomst een RR (Relatief Risico)) dan wordt er in de meeste gevallen gebruik gemaakt van een vuistregel. Hierbij wordt een SMD van 0,2 (of -0,2) als grens voor MCID gezien [Cohen 1988] en bij een RR is dit 0,75 (of 1,25) [Guyatt 2011]. Met andere woorden als een SMD tussen de -0,2 en 0,2 of de RR tussen 0,75 en 1,25 valt is er geen klinisch relevant verschil tussen de vergeleken interventies. Een SMD vanaf (-)0,2 wordt een klein effect genoemd, vanaf (-)0,5 een redelijk effect en vanaf (-)0,8 een groot effect.

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. Denk 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-methode 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 3.

Tabel 3. 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)

Referenties

Dutch GRADE Network. Toepassen GRADE voor interventies: tool. 2022. [Internet]. Beschikbaar op: [Tool GRADE voor interventies \(zorginzicht.nl\)](https://www.zorginzicht.nl). [Geopend op 14-09-2022].

Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers; 1988.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux PJ, Montori VM, Freyschuss B, Vist G, Jaeschke R, Williams JW Jr, Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thorlund K, Andrews J, Schünemann HJ. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. J Clin Epidemiol. 2011 Dec;64(12):1283-93. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012. Epub 2011 Aug 11. Erratum in: J Clin Epidemiol. 2021 Sep;137:265.

Zorginstituut Nederland. AQUA-Leidraad. 2021. [Internet]. Beschikbaar op: [Aqua-Leidraad \(zorginzicht.nl\)](https://www.zorginzicht.nl). [Geopend op 8-7-2022].