

Internationale richtlijnmakers onderscheiden sterke en zwakke aanbevelingen

Grade zet bewijs om in concreet advies

Casper Schoemaker,
Matthijs van den Berg,
Karin Proper,
onderzoekers RIVM

Geert van der Heijden,
onderzoeker Julius Centrum,
UMC Utrecht

Correspondentieadres:
casper.schoemaker@rivm.nl;
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Dr. G.J.M.G. van der Heijden
heeft aan een aantal Grade
working group meetings deelge-
nomen en leverde een bijdrage
aan bijeenkomsten voor scholing
in en discussie over de Grade-
methoden.

Richtlijnen zijn vaak niet bruikbaar in de spreekkamer, al was het alleen maar omdat onduidelijk is hoe bindend de aanbevelingen zijn. De Grade-methode leidt tot standaarden en richtlijnen met concrete adviezen.

Een bruikbaar richtlijnadvies geeft de medisch professional en de patiënt houvast bij het maken van belangrijke keuzes in de behandeling. Tijdens zo'n gesprek in de spreekkamer gaat het niet alleen om de wetenschappelijke evidentie, maar ook om de klinische ervaring van de professional en de

voorkeuren van de patiënt.^{1 2} De informatie uit de richtlijnen komt in zo'n gesprek niet vanzelf aan de orde. Richtlijnen moeten zich daar ook voor lenen: de informatie moet worden geformuleerd in concrete adviezen om iets wel of niet te doen. Dat gebeurt nog lang niet altijd: richtlijnen zijn vaak nog geschreven in onder-

Wat is Grade?

De *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation* (Grade) Working Group is een internationale groep zorgverleners, onderzoekers en richtlijnmakers. De groep ontstond in 2000 en bestaat inmiddels uit zo'n tweehonderd leden, onder wie een handvol Nederlanders. Doel is de ontwikkeling van een optimaal systeem voor het beoordelen van de kracht van de evidentie en het bepalen van de sterkte van de aanbevelingen voor klinische richtlijnen. De Grade-methode is inmiddels overgenomen door een groot aantal organisaties, waaronder de Cochrane Collaboration, BMJ en de WHO.

Meer informatie over Grade en de Grade-methode is te vinden op www.gradeworkinggroup.org.

GRADE

Quality of the evidence

Four levels

⊕⊕⊕⊕ High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
⊕⊕⊕○ Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
⊕⊕○○ Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
⊕○○○ Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Quality assessment criteria

Study design	Initial quality of a body of evidence	Lower if	Higher if	Quality of a body of evidence
Randomised trials	High	Risk of Bias	Large effect	High (⊕⊕⊕⊕)
		Inconsistency	Dose response	Moderate (⊕⊕⊕○)
		Indirectness	All plausible residual confounding & bias	Low (⊕⊕○○)
Observational studies	Low	Imprecision	-Would reduce a demonstrated effect	Very low (⊕○○○)
		Publication bias	-Would suggest a spurious effect if no effect was observed	

Discussie over afwijken van richtlijnen

De discussie tussen de makers en de gebruikers van richtlijnen, ook in de kolommen van Medisch Contact, gaat uiteindelijk maar over één vraag: hoeveel ruimte hebben de behandelaar en de patiënt om samen te besluiten om de resultaten van wetenschappelijk effectonderzoek naast zich neer te leggen?^{10 11} De voorstanders van meer ruimte voor de professional ervaren een richtlijn vooral als een keurslijf.¹ Ze gooien met termen als 'kookboekgeneeskunde', 'methodologisch fundamentalisme' en 'het evidencebeest'.^{10 12} Richtlijnmakers willen de ruimte vaak vooral beperken. Afwijken van een richtlijn mag eigenlijk niet, stellen ze. En als het toch gebeurt, dan moeten professionals dit uitgebreid beargumenteren en documenteren. Som-



beeld: Corbis

mige richtlijnmakers gaan zelfs nog een stapje verder en dreigen met het tuchtrecht bij ongemotiveerd afwijken van de richtlijn.⁵ Deze discussie heeft tot nu toe weinig opgeleverd. Het lijkt alsof men langs elkaar heen praat.

Een richtlijn is niet meer, maar ook niet minder dan een bundeling adviezen, waarbij het ene advies veel bindender is dan het andere.^{10 14} Deze variëteit binnen richtlijnen maakt de discussie zo ingewikkeld om te volgen. Het is daarom veel zinvoller om te kijken naar de ruimte rond de afzonderlijke adviezen in zo'n richtlijn. De ruimte voor behandelaar en patiënt om van een richtlijn af te wijken, verschilt van advies tot advies, onder meer afhankelijk van de bewijskracht en het belang van de gevonden effecten in onderzoek.

zoekstaal: met *levels of evidence* in Romeinse cijfers, of bewijskracht uitgedrukt in ingewikkelde sterrensystemen. Daar willen we de lezer niet mee vermoeien, al was het maar omdat is gebleken dat ze in de spreekkamer onbruikbaar zijn.³

Een concreet advies is alleen geschikt voor het gesprek in de spreekkamer als in één oogopslag duidelijk is hoe bindend het is. Een internationale groep richtlijnmakers Grade heeft dat de afgelopen jaren nader uitgewerkt (zie *kader Wat is Grade?*).⁴ Ze hebben de adviezen vertaald in gewonemensentaal, direct te gebruiken in

de spreekkamer en gericht aan ieder van de gesprekspartners. In deze adviezen worden de gemiddelde effecten van onderzoek op groepsniveau vertaald naar de individuele patiënt,

waarbij meteen duidelijk is hoeveel ruimte er is om ervan af te wijken (zie *kader Discussie over afwijken van richtlijnen*). Een sterke aanbeveling aan de patiënt luidt dan bijvoorbeeld: 'De meeste mensen in uw situatie zouden de voor-

gestelde optie willen: een kleine minderheid wil dat niet.' En voor de behandelaar is dan de boodschap: 'De meeste patiënten zouden deze optie moeten krijgen'. Een zwakke aanbeveling aan de patiënt luidt dan: 'De meerderheid van de mensen in deze situatie zouden de voorgestelde optie willen, maar daarnaast zouden ook veel mensen dat niet willen.' En als boodschap voor de arts: 'Wees bereid om de patiënt te helpen een beslissing te nemen die past bij zijn eigen waarden; maak gebruik van de ideeën achter shared decision making'.⁴

Onderscheid sterk/zwak

Bij zwakke aanbevelingen is er doorgaans onvoldoende bewijs uit wetenschappelijk onderzoek voorhanden. De aanbeveling zal vooral leunen op consensus. Bij een toekomstige revisie van de richtlijn zou nieuw, adequaat onderzoek van voldoende omvang en met kleine kans op bias veel informatie kunnen toevoegen en de kracht van de aanbeveling beïnvloeden. Het onderscheid sterk-zwak heeft zelfs consequenties voor wat wel het off-labelgebruik van richtlijnen wordt genoemd: bij het toezicht op

**In één oogopslag moet
duidelijk zijn
hoe bindend een advies is**

Grade inventariseert eerst alle denkbare effecten van behandelopties

de kwaliteit van zorg.⁵ Het opvolgen van een sterk advies kan prima worden gebruikt als een indicator van kwaliteit van zorg; als behandelaars ervan afwijken zouden ze dat moeten beargumenteren. Maar dat geldt niet voor een zwak advies. Daarvoor geldt juist dat een uitgebreide discussie met de patiënt over de voor- en nadelen moet worden gezien als een indicator van kwaliteit van zorg. Professionals die bij vrijwel alle patiënten een zwak advies blind

volgt, maken onvoldoende gebruik van de geboden ruimte. Je kunt je zelfs afvragen of ze voldoende oog hebben voor de voorkeuren van de patiënt.³

Blijft de vraag hoe je tot een goed richtlijnadvies komt, en hoe je bepaalt of dat een sterk of een zwak advies moet zijn.⁶ Bij het opstellen van een goed richtlijnadvies speelt de kwaliteit van beschikbaar wetenschappelijk effectonderzoek uiteraard een belangrijke rol. Daarbij wordt doorgaans een hiërarchie van studiedesigns

gehanteerd dat gebaseerd is op inzichten in causaliteit. Daarbij telt onderzoek met kleine kans op bias en grote omvang, zoals meta-analyses en gerandomiseerde studies, meestal zwaarder dan ongecontroleerde kleine studies, waarbij een grote kans op bias bestaat.⁷ Maar niet altijd, want voor het opstellen van een advies is bewijskracht maar één aspect. Het gaat ook, en misschien zelfs vooral, om het belang van het aangetoonde effect voor de patiënt.

Sommige effecten voor patiënten zijn voor het nemen van een beslissing over een behandeling cruciaal; andere effecten doen er eigenlijk niet zo toe. Informatie over belangrijke effecten (het voorkómen van vroegtijdige sterfte) zal voor het advies in de richtlijn dus veel zwaarder wegen dan minder belangrijke effecten voor de patiënt (zoals tijdelijke misselijkheid na een operatie).⁴ Nog vóór in de literatuur wordt gezocht naar studies en reviews, begint een richtlijnwerkgroep in de Grade-methode met het inventariseren van alle denkbare effecten (zowel positief als negatief) van de behandel-

Casus: Grade-adviezen over koemelkallergie

Een van de eerste richtlijnen die helemaal volgens de Grade-methode is opgesteld, is de internationale richtlijn over diagnose en beleid bij koemelkallergie.¹⁵ Over koemelkallergie is heel veel geschreven, maar de kwaliteit van de meeste studies laat nogal te wensen over.¹⁶ Deze richtlijn van de World Allergy Organization (WAO) bevat dan ook vooral zwakke aanbevelingen. Bij gebrek aan goede informatie over de effectiviteit van de behandelingen spelen andere argumenten – zoals de kosten en de beschikbaarheid van bepaalde voedingsmiddelen – vaak een doorslaggevende rol in de afwegingen.

Vrijwel gelijk met deze internationale richtlijn verscheen de eerste herziening van de NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid, met daarbij ook enkele patiëntenbrieven.¹⁷ Als je de WAO-richtlijn vergelijkt met de NHG-Standaard, zie je voor wat betreft de inhoud van de afzonderlijke adviezen veel overeenstemming. De presentatie van de adviezen verschilt echter enorm. In de inleiding van de WAO-richtlijn wordt de ruimte rond sterke en zwakke aanbevelingen verwoord. Direct achter elk richtlijnadvies staat hoe sterk het advies is, wat de kracht van de evidentie is en welke argumenten zwaar hebben gewogen in de afweging. Zie bijvoorbeeld het volgende advies voor kinderen die kunstvoeding krijgen: 'Advies: Voor kinderen met koemelkallergie met een lage kans op anafylaxie adviseren we kunstvoeding op basis van sterk gehydrolyseerd eiwit boven kunstvoeding op basis van vrije aminozuren (zwak advies/ zeer lage bewijskracht). Achterliggende waarden en voorkeuren: Dit advies hecht relatief veel waarde aan het voorkómen van de directe kosten van kunstvoeding op basis van vrije aminozuren. In situaties waarin deze kosten in verhouding minder hoog zijn, is het gebruik van vrije aminozuren net zo redelijk.'¹⁵

De toelichting achterin de WAO-richtlijn bestaat per advies uit een volledige 'evidence table' met per effectmaat de kracht van de evidentie én het belang voor de patiënt. De informatie in de NHG-Standaard is een stuk minder uitgebreid. De kracht van het advies, de sterkte van de evidentie, of de aard van de afweging, staat niet expliciet bij het advies zelf. Soms staat daarover wel iets in een noot achterin de richtlijn; maar niet altijd of niet altijd systematisch.



beeld: iStockphoto

SAMENVATTING

- Een richtlijnadvies is alleen geschikt in een arts-patiëntgesprek als in één oogopslag duidelijk is hoe bindend het is.
- Een internationale groep richtlijnmakers Grade formuleert richtlijnadviezen in gewonemensentaal, direct te gebruiken in de spreekkamer.
- In deze richtlijnadviezen worden de gemiddelde effecten van onderzoek op groepsniveau vertaald naar de individuele patiënt, waarbij meteen duidelijk is hoeveel ruimte er is om ervan af te wijken.

opties. Vervolgens worden deze effecten geclassificeerd als cruciaal, belangrijk of onbelangrijk voor de uiteindelijk te nemen beslissing in de spreekkamer. Om het belang van de effecten voor de patiënt goed vast te kunnen stellen, moeten patiëntenverteenwoordigers worden betrokken bij het opstellen van richtlijnen.⁸


Afgewogen richtlijnadvies

Iedere interventie heeft altijd meerdere effecten, zowel positief als negatief. Voor de afweging van deze effecten heeft Grade een helder systeem bedacht.⁹ Bij het opstellen van een behandeladvies in de Grade-methode zijn onderzoeksresultaten op sommige effecten cruciaal (denk aan sterfte), terwijl andere onbelangrijke uitkomsten (lichte pijnklachten vlak na een operatie) – hoe fraai ook onderzocht in

een grote meta-analyse van schitterende RCT's (*randomized controlled trials*) – er voor het opstellen van het advies niet toe doen.⁶

Bij het bepalen van de uiteindelijke sterkte van het advies gaat het naast de kracht van de evidentie en het evenwicht tussen de voor- en nadelen, ook om de waarden en voorkeuren van patiënten en de kosten.⁶ Het aardige van de Grade-methode is volgens ons dat ze evidence-based medicine (EBM) niet onnodig versimpelt, maar juist laten zien hoe ingewikkeld het is om een afgewogen richtlijnadvies te maken.

Deze afwegingen worden in de Grade-systeematiek niet weggemoffeld, maar juist expliciet gemaakt. Zo wordt het belang van de verschillende effecten voor de patiënt vooraf geprioriteerd. De richting, de omvang en de precisie van de effecten wordt geëxpliciteerd. Vervolgens wordt de evidence over positieve en negatieve effecten direct met elkaar vergeleken en tegen elkaar afgewogen.

Tot slot maken ze zichtbaar hoe ze van de evidence tot concrete adviezen komen, waarbij ze evidence en meningen strikt scheiden. De bewoording van de sterke en zwakke adviezen van Grade helpen behandelaar en patiënt in de spreekkamer bij het voeren van een goed gesprek. Daarbij is klinisch wetenschappelijk onderzoek dus geen eindpunt van de discussie, maar de start.² 



De voetnoten en links naar verwante MC-artikelen vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.

praktijkperikel

Marktwerving en bezuinigingen

Een drukke maandag. Op mijn lijstje om terug te bellen staat een dame van 67 jaar. In de toelichting staat dat zij een verwijsbrief wil hebben voor de 'handpoli'. Ik kan mij niet herinneren dat zij een probleem heeft met haar handen en weet evenmin wat zij bedoelt met de handpoli. De assistente laat mij de brief zien die mevrouw heeft ontvangen na haar actie richting die poli: zij kan op woensdag al terecht bij een neuroloog.

Pas om 18 uur – mevrouw vindt op mijn bericht wachten ongewenst – krijg ik haar te spreken. Wat blijkt: in de lokale krant stond een berichtje over een nieuwe handpolikliniek in het ziekenhuis, waar mensen snel terecht kunnen. Mevrouw was 8 à 10 jaar geleden door diverse specialisten onderzocht – orthopeed, neuroloog, neurochirurg, reuma-

toloog – zonder dat iets gevonden is. Zij heeft echter nog wel last en hoopt hier de oplossing te vinden. En of ik dus de brief snel wil maken. Op dinsdag geef ik onderwijs, dus er is weinig keus... Maar deze dag bracht mij twee spoedopnames naast alle dagelijkse consulten, visites en telefoontjes en veel aandacht kan ik niet meer opbrengen voor deze brief, nog los van de ergernis. De voorgeschiedenis raffel ik af.

Ik weet niet of mevrouw op zal schieten met dit consult, maar een besparing zal deze vorm van marktwerving in elk geval niet opleveren.

/praktijkperikel

Voetnoten

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71.
2. Dijk G van. Tussen creativiteit en statistiek. *Medisch Contact* 2010; 44: 2360.
3. Schünemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ* 2003; 169 (7): 677-80.
4. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann HJ, Levy MM, Kunz R, Norris S, Bion J. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008; 337: 327-30.
5. Harten WH van. Off-labelgebruik van richtlijnen. *Medisch Contact* 2009; 12: 514-6.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE: going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 366: 1049-51.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336: 995-8.
8. Van Megchelen P. De balans tussen evidence en ervaring. *Medisch Contact* 2007; 14: 614-7.
9. Guyatt GH et al. GRADE guidelines 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 383-94.
10. Offringa-Hup AK. Ruimte rond de richtlijn. *Medisch Contact* 2009; 11: 453-5.
11. Smulders YM. Vrijheid om af te wijken. *Medisch Contact* 2008; 43: 1763-6.
12. Laman H. Het evidencebeest. *Medisch Contact* 2006; 8: 322.
13. Lips P. De paradox van protocollen. *Medisch Contact* 2006; 48: 1947-50.
14. Offringa M, Assendelft WJJ, Scholten RJPM. Inleiding in de evidence-based medicine. *Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2008.
15. Fiocchi A et al. Diagnosis and rationale for action against Cow's milk allergy (DRACMA): a summary report. *Journal of Allergy and clinical immunology*, 2010; 1119-28.e12.
16. Schneider Chafen JJ et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010; 1845-56.
17. Lucassen PLBJ, Albeda FW, Van Reisen MT, Silvius AM, Wensing C, Luning-Koster MN. M47 NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid. *Huisarts en Wetenschap* 2010; 537-53.