

CHARTER:

ONTWIKKELING VAN EEN *EVIDENCE-BASED*
PRAKTIJKRICHTLIJN

EN

ONTWIKKELING VAN EEN SYSTEMATISCHE
REVIEW

Door het Centrum voor Evidence-Based Practice (CEBaP) van Rode Kruis-Vlaanderen

INHOUD

A. INLEIDING	4
ACHTERGROND	4
DEFINITIES	4
SEMANTIEK	7
PROJECTKEUZE	8
B. ONTWIKKELING VAN EEN EVIDENCE-BASED AANBEVELING EN PRAKTIJKRICHTLIJN	10
KEUZE VAN HET ONDERWERP	10
ONTWIKKELING VAN EEN EVIDENCE-BASED PRAKTIJKRICHTLIJN VOLGENS AGREE II	10
1) ONDERWERP EN DOEL	10
2) BETROKKENHEID VAN BELANGHEBBENDEN	11
3) METHODOLOGIE	11
3.1 SYSTEMATISCH LITERATUURONDERZOEK	11
3.2 OPSTELLEN AANBEVELINGEN	15
3.3 REVIEWEN VAN DE PRAKTIJKRICHTLIJN	15
3.4 HERZIENING VAN DE PRAKTIJKRICHTLIJN	16
4) HELDERHEID EN PRESENTATIE	16
5) TOEPASSING	16
6) ONAFHANKELIJKHEID VAN OPSTELLERS	16
PUBLICATIE VAN EEN PRAKTIJKRICHTLIJN	17
C. ONTWIKKELING VAN EEN SYSTEMATISCHE REVIEW	18
KEUZE VAN HET ONDERWERP	18
ONTWIKKELING VAN EEN SYSTEMATISCHE REVIEW VOLGENS HET COCHRANE-HANDBOEK	18
1) DEFINIEREN VAN DE ONDERZOEKSVRAAG EN INCLUSIECRITERIA	19
2) ZOEKEN NAAR STUDIES	19
3) STUDIESELECTIE EN VERZAMELEN VAN DATA	19
4) BEOORDELEN VAN STUDIEKWALITEIT	19
5) ANALYSEREN VAN DE DATA EN META-ANALYSE	19
6) OMGAAN MET REPORTING BIAS	20
7) PRESENTEREN VAN DE RESULTATEN EN SUMMARY OF FINDINGS-TABELLEN	20
8) INTERPRETEREN VAN DE RESULTATEN EN MAKEN VAN FINALE CONCLUSIES VOOR DE PRAKTIJK	20
PUBLICATIE VAN EEN SYSTEMATISCHE REVIEW	20
D. KENNISBEHEER	21
EVIDENCE SUMMARY DATABANK	21
RICHTLIJN DATABANK	21

E. REFERENTIES	22
BIJLAGE 1: EVIDENCE SUMMARY EN GUIDELINE SUMMARY TEMPLATE	23
BIJLAGE 2: PRISMA CHECKLIST	25
BIJLAGE 3: TABEL METHODOLOGISCHE PRINCIPES RICHTLIJNONTWIKKELING VERSUS ONTWIKKELING SYSTEMATISCHE REVIEW (RKV)	27
BIJLAGE 4: WORKFLOW DIE GEVOLGD WORDT BIJ DE KEUZE VAN HET PROJECTTYPE	28
BIJLAGE 5: FLOWCHART STUDIETYPES	29
BIJLAGE 6: SAMENVATTING VAN DE GRADE BENADERING VOOR HET TOEKENNEN VAN NIVEAU VAN BEWIJSKRACHT	30

A. INLEIDING

ACHTERGROND

De focus van Rode Kruis-Vlaanderen (RKV) ligt op activiteiten waarbij kwetsbare groepen worden geholpen (sociale hulpverlening, zorgbib, rampenhulp, bloedvoorziening, ziekenvervoer, zorgvakanties, tracing ...). De opdracht van het Centrum voor Evidence-Based Practice (CEBaP) hierbij is enerzijds het formuleren van *evidence-based* aanbevelingen om de doelmatigheid van de interventies van RKV *evidence-based* te onderbouwen. Deze aanbeveling(en) worden gebundeld in een *evidence-based* praktijkrichtlijn die conform AGREE II wordt opgesteld. Anderzijds voert het CEBaP systematische reviews uit volgens de principes van het Cochrane-handboek en zorgt het op die manier voor de (inter)nationale verspreiding van kennis door publicatie ervan. De methodologie die door CEBaP wordt gehanteerd staat in detail beschreven in dit charter, en is eveneens gepubliceerd in *International Journal of Evidence Based Healthcare* [1].

DEFINITIES

Aanbeveling

Advies of verklaring waarbij een bepaalde techniek, werkmethode, activiteit of een bepaald proces aanbevolen wordt.

AGREE II

Het AGREE-instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) werd ontwikkeld om de kwaliteit van praktijkrichtlijnen te bevorderen [2]. Het is een hulpmiddel om de methodologie en transparantie van de richtlijnontwikkeling te beoordelen. Het oorspronkelijke AGREE-instrument is bijgesteld, wat resulteerde in een nieuwe versie, AGREE II. Het doel van AGREE II is (1) het beoordelen van de kwaliteit van richtlijnen, (2) het ontwikkelen van richtlijnen en (3) het opnemen van noodzakelijke informatie in richtlijnen.

Bias

Wanneer *bias* of vertekening optreedt, wijken de resultaten of de interpretatie van een onderzoek af van de werkelijkheid door een systematische fout. Vertekening kan optreden als gevolg van een fout in elk van de stappen van een onderzoek, zoals bij de opzet van de studie, bij het verzamelen van de gegevens, het analyseren, het interpreteren van de resultaten en het publiceren (definitie Minerva - Tijdschrift voor Evidence-Based Medicine).

Body of evidence

De kwaliteit van alle beschikbare studies (en niet van iedere individuele studie afzonderlijk) wordt beoordeeld en samengevat.

Cochrane

Een internationale organisatie die zich tot doel stelt om ondersteuning te bieden bij het nemen van geïnformeerde beslissingen over gezondheidszorg. Zij doet dit door systematische reviews en meta-analyses te publiceren over de effecten van gezondheidsinterventies (definitie Minerva - Tijdschrift voor Evidence-Based Medicine).

Evidence

Wetenschappelijk bewijsmateriaal

Evidence-based methodologie

Het proces waarin besluiten genomen worden op grond van de beste wetenschappelijke onderzoeksresultaten, praktijkervaring, de voorkeur van de doelgroep en de beschikbare middelen.

Evidence summary

Transparante en gestructureerde samenvattingen van de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot specifieke praktijkvragen. In een *evidence summary* zitten standaardrubrieken als: topic; subtopic; interventie; vraag (PICO); zoekstrategie; zoekdatum; in- en exclusiecriteria; karakteristieken van de geïncludeerde studies; bevindingen van de geïncludeerde studies; conclusie; kwaliteitsbeoordeling; referenties. Een template voor de *evidence summary* is te vinden in Bijlage 1.

Expertenpanel

Een selectie van één voorzitter en meerdere panelleden die minstens inhoudelijke kennis hebben over het project om de praktijkrichtlijn of aanbeveling *evidence-based* te onderbouwen.

Forest plot

Een grafische weergave van de resultaten van verschillende studies die in een meta-analyse zijn geïncludeerd. De puntschattingen en betrouwbaarheidsintervallen van elk van de studies worden onder elkaar gezet met onderaan het diamantvormige resultaat van de *pooling*, de schatting van het globale effect (definitie Minerva).

Funnel plot

Een grafische methode om *publication bias* op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. Hiertoe wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen het aantal onderzochte personen (steekproefgrootte). De verdeling van de punten in deze grafiek dient een trechtervorm te vertonen (Eng. *funnel*), waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord).

Good practice point

Een *good practice point* (GPP) is een aanbeveling die louter gebaseerd is op praktijkervaring van experts. Deze aanbeveling komt tot stand wanneer er geen *evidence* van goede kwaliteit beschikbaar is en wanneer er een consensus over de aanbeveling is onder de experts.

GRADE

Een methodologie die gevolgd kan worden om de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijsmateriaal te bepalen en graden van aanbeveling toe te kennen aan aanbevelingen die gebaseerd zijn op het overeenkomstige bewijsmateriaal.

Grijze literatuur

Publicaties vanwege overheidsinstanties, academici, handel en industrie, die niet gepubliceerd zijn in gemakkelijk toegankelijke tijdschriften en die niet in databanken of via *web searches* kunnen teruggevonden worden. Voorbeelden hiervan zijn overheidsrapporten, congresverslagen, abstracts gepresenteerd op congressen, scripties of andere vormen van documentatie.

Meta-analyse

Een statistische methode in een systematische review waarbij de resultaten van een aantal vergelijkbare studies worden gebundeld (gepooled) en herberekend. Hierdoor wordt het mogelijk om met een grotere betrouwbaarheid een uitspraak te doen over het effect van een interventie of behandeling (definitie Minerva - Tijdschrift voor Evidence-Based Medicine).

NICE

Het National Institute for Health and Clinical Excellence is een onafhankelijke Britse organisatie die *evidence-based* klinische praktijkrichtlijnen ontwikkelt om gezondheidszorg te verbeteren en ziekte te vermijden en te behandelen.

PICO

Een PICO-vraag (*population* [P], *intervention* [I], *comparison* [C] en *outcome* [O]) is een specifieke vraag die de populatie, de interventie, de vergelijking en de uitkomst omvat.

Praktijkrichtlijn

Document met aanbevelingen, adviezen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering, berustend op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek met daarop gebaseerde discussie en aansluitende meningsvorming, gericht op het uitvoeren van goed medisch handelen. Richtlijnen beogen een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk.

PRISMA

PRISMA of Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses is een checklist bestaande uit 27 items die beoogt om bij de publicatie van een systematische review transparant en helder te rapporteren (Bijlage 2).

Publicatie

Elk document dat gepubliceerd wordt in een (wetenschappelijk) tijdschrift, magazine, krant of handboek; elk document ingediend op (wetenschappelijke) congressen/symposia (bijv. abstract); en elk document aanwezig op beeld-, geluid- en informatiedragers (bijv. cd's en dvd's).

SIGN

Het Scottish Intercollegiate Guidelines Network ontwikkelt *evidence-based* klinische praktijkrichtlijnen voor de National Health Service in Schotland.

Stuurgroep

In de CEBaP stuurgroep zetelen de functioneel verantwoordelijken van RKV, zijnde de directeur HD-Vlaanderen, de manager HD-Internationaal, de medisch directeur DvB en de gedelegeerd bestuurder.

Summary of findings-tabel

Bevat de voornaamste conclusies op een transparante en eenvoudige manier. In de tabel worden alle belangrijke uitkomsten, de effectgrootte en het aantal deelnemers weergegeven.

Systematische review

Literatuuroverzichten die tot doel hebben een specifieke vraagstelling over het effect van een interventie te beantwoorden aan de hand van een systematisch onderzoek van de beschikbare literatuur. De term 'systematisch' geeft daarbij aan dat expliciet aandacht wordt besteed aan het formaliseren van methoden van gegevensverzameling en bewerking, zodat de lezer de gang van zaken kan volgen en zich een oordeel kan vormen over de kwaliteit van het literatuuronderzoek. Deze grondige methode maakt het risico op *bias* minimaal en resulteert in de *best available scientific evidence*.

SEMANTIEK

1. Systematische reviews

Een systematische review geeft een overzicht van het best beschikbare wetenschappelijke bewijsmateriaal dat verzameld wordt door literatuuronderzoek over een specifiek onderwerp en kan gebruikt worden om beleidsmakers te informeren.

Bij het gebruik van de term 'systematische review' is de semantiek erg belangrijk: een systematische review betekent letterlijk het uitvoeren van een literatuuronderzoek (*review*) op een systematische manier. Echter, in het uitvoeren van een systematisch literatuuronderzoek zijn vele variaties en gradaties mogelijk. Bij *peer reviewed* publicaties die zichzelf 'systematic review' noemen, is vaak een ruime waaier aan methodologische kwaliteit terug te vinden.

De Cochrane-organisatie hanteert de meest strikte methodologische criteria voor de ontwikkeling van systematische reviews. Wanneer binnen RKV een systematische review wordt ontwikkeld, gebeurt dit altijd volgens de methodologische principes van Cochrane. Deze zijn in detail beschreven verder in het charter.

2. Richtlijnen

In een richtlijn worden aanbevelingen voor de praktijk gedaan, ter ondersteuning van activiteiten op het veld of in de praktijk. Deze aanbevelingen zijn het resultaat van een afweging tussen de kwaliteit van het beschikbare bewijsmateriaal, voor- en nadelen, kosten, en de voorkeuren van de doelgroep.

Ook onder 'richtlijnen' is een hele waaier aan methodologische varianten beschikbaar. Een richtlijn is daarom per definitie nog geen *evidence-based* richtlijn. Tegenwoordig wordt de AGREE II-checklist als de gouden standaard gezien binnen richtlijnontwikkeling [2]. Een richtlijn die goed scoort op deze checklist kan bijgevolg een '*evidence-based* richtlijn' worden genoemd.

Voor de ontwikkeling van praktijkrichtlijnen maakt RKV gebruik van deze AGREE II-checklist. In de AGREE II-checklist wordt aanbevolen het literatuuronderzoek op een systematische manier uit te voeren. We spreken hier echter niet over 'systematische review', aangezien binnen richtlijnontwikkeling door RKV een compromis wordt gemaakt tussen de hoeveelheid onderwerpen in een praktijkrichtlijn enerzijds en een redelijke termijn voor ontwikkeling van de praktijkrichtlijn anderzijds (cf. SIGN-methodologie). Dit resulteert in een methodologie die minder streng is voor een aantal methodologische aspecten dan het geval is voor een Cochrane systematische review: een specifieke zoekstrategie versus een sensitieve zoekstrategie, één reviewer versus twee reviewers, niet handmatig zoeken versus handmatig zoeken naar *evidence*. Echter, bij richtlijnontwikkeling wordt ook gebruikgemaakt van expertopinie en worden praktische aanbevelingen geformuleerd. De methodologische principes voor richtlijnontwikkeling die door RKV gehanteerd worden, zijn in detail beschreven verder in dit charter.

Een overzicht van de verschillende methodologische aspecten voor richtlijnontwikkeling enerzijds en de ontwikkeling van een systematische review anderzijds is gegeven in de tabel in Bijlage 3.

PROJECTKEUZE

Na een specifieke vraag van een bepaalde dienst van RKV, voert het CEBaP een verkennende review (*scoping review*) uit vooraleer een project voor een richtlijn of systematische review opgestart wordt.

Het doel van deze *scoping review* is om een eerste idee te krijgen van de inhoud, hoeveelheid en kwaliteit van de beschikbare evidence. Er wordt een snelle zoekmethodologie gebruikt, waarbij gebruik gemaakt wordt van een specifieke zoekstrategie, beperkt tot één of twee databanken (The Cochrane Library, MEDLINE). Om de onderzoeksvraag zo goed mogelijk te definiëren, wordt de input van de vragende dienst van RKV opgenomen.

Na het afronden van de *scoping review*, beslist de stuurgroep van het CEBaP of:

- 1) Een project voor richtlijnontwikkeling opgestart zal worden.
- 2) Een systematische review ontwikkeld zal worden.
- 3) Geen nieuw project opgestart zal worden.

Bij het maken van deze keuze wordt rekening gehouden met volgende criteria:

- urgentiegraad
- potentiële impact van de praktijkrichtlijn:
 - impact op praktijk, maatschappij

- o kans op publicatie
 - o intellectueel eigendom
- economische en financiële impact voor RKV
- relevantie voor RKV (past het binnen de core business, binnen de strategie)

Er zal een systematische review ontwikkeld worden indien:

- deze kan leiden tot een beleidsverandering
- het antwoord op de vraag niet dringend is
- er een grote kans is dat dit resulteert in een peer-reviewed publicatie
- de kwaliteit van de *body of evidence* matig (*moderate*) tot hoog (*high*) is (bij voorkeur)

Een schematische voorstelling van de projectkeuze is weergegeven in Bijlage 4.

B. ONTWIKKELING VAN EEN *EVIDENCE-BASED* AANBEVELING EN PRAKTIJKRICHTLIJN

KEUZE VAN HET ONDERWERP

Bij de keuze van het onderwerp voor een aanbeveling of praktijkrichtlijn wordt rekening gehouden met volgende criteria:

- urgentiegraad: hoog
- potentiële impact van de praktijkrichtlijn:
 - impact op praktijk, maatschappij
 - kans op publicatie
 - intellectueel eigendom
- economische en financiële impact voor RKV
- relevantie voor RKV (past het binnen de core business, binnen de strategie)

Indien meerdere onderwerpen geschikt zijn als onderwerp van een *evidence-based* aanbeveling of praktijkrichtlijn, worden bovenstaande criteria eveneens gebruikt voor de prioritisatie van de vraag.

ONTWIKKELING VAN EEN *EVIDENCE-BASED* PRAKTIJKRICHTLIJN VOLGENS AGREE II

De ontwikkeling van een *evidence-based* praktijkrichtlijn door RKV is gebaseerd op AGREE II [2]. Dit instrument biedt een kader voor het ontwikkelen van richtlijnen die haalbaar zijn in de praktijk en kwaliteitsvol zijn waarbij potentiële bronnen van vertekening bij het ontwikkelen van richtlijnen zo beperkt mogelijk zijn gebleven. De kwaliteit heeft betrekking op de methodologie voor het ontwikkelen van de richtlijn, de inhoud van de uiteindelijke aanbevelingen en de factoren die samenhangen met de acceptatie en invoering van de richtlijn.

Er volgt een overzicht van zes domeinen die gebaseerd zijn op AGREE II en die helder en gedetailleerd beschreven worden in richtlijnen ontwikkeld door RKV:

1) ONDERWERP EN DOEL

- A. Een gedetailleerd doel van de praktijkrichtlijn.** De beschrijving van het doel van de richtlijn omvat de (gezondheids)winst voor de doelpopulatie (bijv. preventie) en de te verwachten uitkomst. Dit houdt verband met de mogelijke impact van de praktijkrichtlijn op de doelpopulatie.
- B. De PICO-vraag/vragen waarop de praktijkrichtlijn een antwoord geeft, al dan niet als vraag/vragen zelf.** De beschrijving van de PICO-vraag/vragen omvat de setting in gezondheidszorg of context, de doelgroep, de interventie, de vergelijkende interventie en de uitkomst(en). Voor een uitgebreide praktijkrichtlijn is het mogelijk dat in de PICO niet één interventie beschreven wordt, maar dat de vraag wordt gesteld naar alle effectieve interventies

met betrekking tot een bepaalde doelgroep. Er wordt geen systematisch literatuuronderzoek opgestart wanneer de PICO betrekking heeft op:

- een *good practice point* of gezond verstand
- verantwoordelijkheidsgebied van beroepsgroepen (zoals arts of apotheker)
- interventies met enkel een effect op lange termijn
- praktische organisatie van activiteiten
- medicolegale aspecten
- anatomie of fysiologie

- C. De doelpopulatie. De beschrijving van de doelpopulatie omvat het geslacht, de leeftijd, het klinisch probleem (indien relevant), de ernst of het stadium van de ziekte (indien relevant), comorbiditeit (indien relevant), uitgesloten populaties (indien relevant).

2) BETROKKENHEID VAN BELANGHEBBENDEN

- A. De samenstelling van de werkgroep waarvan de leden uit alle relevante beroepsgroepen komen. De leden van de werkgroep zijn alle personen die in een bepaald stadium bij de richtlijnontwikkeling betrokken zijn. Het omvat de naam, discipline of relevante deskundigheid, organisatie of instelling, de plaats en de beschrijving van de rol in de werkgroep van de leden van de werkgroep. Tot de werkgroep behoren: de leden van de stuurgroep van het CEBaP, het CEBaP dat instaat voor het selecteren en het beoordelen van wetenschappelijk bewijsmateriaal, de betrokken dienst van RKV die de vraag naar de praktijkrichtlijn heeft gesteld en die een voorstel van praktische aanbevelingen formuleert en het expertenpanel dat de kwaliteit van de *evidence* en alle voor- en nadelen afweegt en de finale aanbevelingen valideert. Het expertenpanel bestaat uit de voorzitter – die kennis heeft van de *evidence-based* methodologie en de inhoud van het project – en een aantal panelleden die minstens inhoudelijke kennis van het project hebben om de praktijkrichtlijn *evidence-based* te onderbouwen.
- B. De wensen en voorkeuren van de doelpopulatie. De ervaringen en verwachtingen van de doelpopulatie zijn bij de werkgroep bekend doordat (1) de betrokken RKV-dienst deze inhoudelijke expertise heeft of hiervoor informatie inwint (bijv. via een leesgroep), (2) literatuuronderzoek naar de waarden, voorkeuren en ervaringen van de doelpopulatie uitgevoerd wordt en/of (3) een commentaarronde of piloottest uitgevoerd wordt.
- C. De beoogde gebruikers (= doelgroep). In elke richtlijn wordt de doelgroep beschreven en hoe de praktijkrichtlijn door de doelgroep kan gebruikt worden.

3) METHODOLOGIE

Het domein 'methodologie' bestaat uit het literatuuronderzoek, het opstellen van de aanbeveling(en), het reviewen van de richtlijn en de herziening van de richtlijn.

3.1 SYSTEMATISCH LITERATUURONDERZOEK

- A. De systematische methoden voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal. De strategie waarmee de literatuur is verzameld, wordt stapsgewijs uitgevoerd en de **zoekstrategie** wordt in detail beschreven. De beschrijving omvat de **geraadpleegde bronnen**, de **zoektermen** (inclusief geïndexeerde termen), het eventuele gebruik van **methodologische filters** en de **periode** waarover artikels werden verzameld.

In AGREE II wordt geen gedetailleerde beschrijving weergegeven van de vereiste methodologie voor het literatuuronderzoek. Daarom wordt de methodologie gebruikt door SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) en NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) als leidraad genomen (SIGN 50: *A guideline developer's handbook, Section 6: Systematic literature review*, NICE: *The guidelines manual 2009*).

Geraadpleegde bronnen:

- Richtlijnen: in NGC (National Guideline Clearinghouse), GIN (Guidelines International Network) en MEDLINE (via PubMed interface).
- Systematische reviews: de Cochrane Database of Systematic Reviews (via Wiley interface), Database of Abstracts and Reviews of Effects (DARE - via Wiley interface), MEDLINE (via PubMed interface) en BestBETs (bevat pragmatische systematische reviews).
- Experimentele studies: Cochrane Central Register of Controlled Trials (via Wiley interface), MEDLINE (via PubMed interface), Embase (via Embase.com interface) . Optioneel: De keuze van databanken wordt uitgebreid indien relevant voor de vraag (bijv. SPORTDiscus of PEDro voor een praktijkrichtlijn over sportletselpreventie).
- Observationele studies: MEDLINE (via PubMed interface) en Embase (via Embase.com interface).

Zoektermen: de zoektermen (kunnen) verschillen per geraadpleegde bron (databank van richtlijnen vs. databank van individuele studies) en worden voldoende gedetailleerd en per bron beschreven, zodanig dat de zoektocht gereproduceerd kan worden (voor onder andere de herziening van de praktijkrichtlijn). Voor de keuze van de zoektermen wordt aandacht besteed aan mogelijke synoniemen en wordt de MeSH-thesaurus geraadpleegd om mogelijke gerelateerde termen te identificeren.

Methodologische filters:

Indien mogelijk proberen we het gebruik van filters te vermijden.

- Richtlijnen: een niet-gevalideerde filter voor richtlijnen:
 - o MEDLINE: "Guideline "[Publication Type] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline "[Publication Type] OR practice guideline*[TW]
 - o Embase: 'practice guideline'/exp OR 'practice guideline' OR 'practice guidelines'.
- Systematische reviews: een SIGN-filter (Scottish Intercollegiate Guidelines Network - <http://www.sign.ac.uk/>) voor systematische reviews.

- Experimentele studies: gebaseerd op een EPOC-filter (Effective Practice and Organisation of Care - <http://epoc.cochrane.org/>) voor experimentele studies.
- Observationele studies: gebaseerd op een SIGN-filter (Scottish Intercollegiate Guidelines Network - <http://www.sign.ac.uk/>) voor observationele studies; een gevalideerde filter beschreven door Deville et al. [3] voor diagnostische studies; een gevalideerde filter beschreven door Wilczynski et al. voor prognostische studies [4;5].

Periode: de periode voor het zoeken naar richtlijnen, systematische reviews, experimentele en observationele studies is van het moment van ingebruikname van de databank tot de datum van de literatuurstudie.

De **zoekstrategie**: neemt in aanmerking dat een praktijkrichtlijn van RKV uit een groot aantal verschillende onderwerpen bestaat (> 40 onderwerpen) en maakt daarom een compromis tussen de hoeveelheid onderwerpen in een praktijkrichtlijn enerzijds en de redelijke termijn voor ontwikkeling van de praktijkrichtlijn anderzijds (cf. SIGN-methodologie).

- De zoekstrategie wordt door één reviewer opgesteld en door een tweede reviewer beoordeeld.
- In een eerste stap wordt gezocht naar richtlijnen als bron voor systematische reviews en individuele studies. Bij deze eerste stap wordt eveneens gezocht naar systematische reviews als bron van individuele studies. Vervolgens wordt naar gecontroleerde experimentele studies gezocht. In een derde stap wordt gezocht naar gecontroleerde observationele studies. Er wordt enkel naar een volgende stap in de zoekstrategie overgegaan indien geen wetenschappelijk bewijsmateriaal (*evidence*) gevonden wordt (cf. SIGN-methodologie) of indien het wetenschappelijke bewijsmateriaal niet geïnccludeerd wordt op basis van de inhoudelijke en methodologische exclusiecriteria (zie B).
- Tijdens het zoeken naar richtlijnen, systematische reviews, gecontroleerde experimentele studies en observationele studies, kunnen ook steeds bijkomende referenties geselecteerd worden door het nakijken van de lijst van de twintig meest gerelateerde publicaties *related articles* in PubMed en/of door handmatig zoeken (bijv. in de referentielijst van een geselecteerde referentie). De bijkomende referenties (richtlijn, systematische review, gecontroleerde experimentele studie, gecontroleerde observationele studie) worden afgetoetst met de inhoudelijke en methodologische in- en exclusiecriteria.
- Eén reviewer per onderwerp selecteert en beoordeelt het wetenschappelijke bewijsmateriaal en beschrijft het literatuuronderzoek in een *evidence summary*. De *evidence summary* wordt gemaakt in een standaard template (zie Bijlage 1). Als interne controle worden geregeld topics geselecteerd waarbij de selectie van het bewijsmateriaal door twee reviewers in parallel gebeurt (cf. NICE-methodologie).

- B. In- en exclusiecriteria van wetenschappelijk bewijsmateriaal dat mogelijk een antwoord kan geven op de gestelde vraag. Deze omvatten criteria voor de taal, inhoudelijke criteria zoals de kenmerken van de doelpopulatie, de interventie, de uitkomsten en de context, en methodologische criteria.

Er worden geen artikels geselecteerd indien de interventie betrekking heeft op:

- een *good practice point* of gezond verstand
- verantwoordelijkheidsgebied van beroepsgroepen (zoals arts of apotheker)
- interventies met enkel een effect op lange termijn
- praktische organisatie van activiteiten
- medicolegale aspecten
- anatomie of fysiologie

Als er gezocht wordt naar risicofactoren worden er geen artikels geselecteerd als de risicofactor:

- niet voorafgaat aan de uitkomst
- gezond verstand is
- een fixed merker is (kan project-afhankelijk zijn)
- geen proximale risicofactor is (kan project-afhankelijk zijn)
- niet geldig is voor gezonde personen (kan project-afhankelijk zijn)

Engelse, Nederlandse, Franse en Duitse literatuur wordt geselecteerd.

Er worden geen dierenstudies, *ex vivo* of *in vitro* studies geselecteerd, maar afwijkingen zijn mogelijk afhankelijk van het onderwerp. De keuze om dit wel te doen, wordt geargumenteed en beschreven in de praktijkrichtlijn.

Methodologische criteria zijn afhankelijk van het type wetenschappelijk bewijsmateriaal:

- o Een richtlijn: inclusie indien de richtlijn een aanvaardbare score behaalt voor het domein 'methodologie' van AGREE II.
- o Een systematische review: inclusie indien de zoekstrategie en selectiecriteria duidelijk beschreven zijn en indien minstens gezocht werd in The Cochrane Library, MEDLINE en Embase.
- o Een experimentele studie: inclusie indien een van volgende studietypes: (*quasi or non-*) *randomised controlled trial*, *controlled before and after study* of *controlled interrupted time series* en de data van de studie beschikbaar zijn. Met behulp van de flowchart in Bijlage 5 kunnen deze studietypes geïdentificeerd worden.
- o Een observationele studie: een van volgende studietypes: *cohort* en *case-control* studie, *controlled before and after study* of *controlled interrupted time series*, en de data van de studie beschikbaar zijn. Met behulp van de flowchart in Bijlage 5 kunnen deze studietypes geïdentificeerd worden. Afhankelijk van het project en de context kan beslist worden om cross-sectionele, diagnostische en/of prognostische studies op te nemen. Bij alle studietypes moet de controlegroep duidelijk in de methodesectie beschreven zijn.

- C. De sterke punten en beperkingen van de studies (*body of evidence*). De kwaliteitsbeoordeling gebeurt volgens de GRADE-benadering (zie Bijlage 6) [6].

De zoekstrategie, de in- en exclusiecriteria, studie karakteristieken, bevindingen en de kwaliteitsbeoordeling (*level of evidence*) worden duidelijk omschreven in een *evidence summary*. Er wordt gebruik gemaakt van standaardformuleringen voor de *evidence conclusions* in deze *evidence summary*.

3.2 OPSTELLEN AANBEVELINGEN

- A. De gebruikte methoden om de aanbevelingen op te stellen. Dit onderdeel van de richtlijn omvat een duidelijke omschrijving van de methode voor het opstellen van de aanbevelingen, resultaten van het proces voor het opstellen van de aanbeveling en een beschrijving hoe het proces de aanbevelingen heeft beïnvloed. Een multidisciplinair panel bestaande uit inhoudelijke en methodologische experts is betrokken bij het formuleren van de finale praktische aanbevelingen door middel van informele consensus. Wanneer geen consensus kan worden bereikt, hangt de beslissing af van de opinie van de meerderheid bij stemming. Het panel is verantwoordelijk voor het nalezen van de richtlijnen en het toekennen van graden van aanbeveling.
- B. Gezondheidswinst, bijwerkingen en risico's van de aanbevelingen. Er wordt eveneens beschreven dat voordelen/winst en schade/bijwerkingen/risico's in overweging zijn genomen bij het opstellen van de aanbevelingen. Het multidisciplinair panel van experts evalueert de gezondheidswinst, bijwerkingen en risico's van de aanbevelingen tijdens het toekennen van de graden van aanbeveling. Hiervoor wordt de methode van GRADE gevolgd.
- C. Expliciet verband tussen de aanbevelingen en het onderliggende bewijsmateriaal. Tenslotte wordt duidelijk omschreven hoe de richtlijnwerkgroep de koppeling gemaakt heeft tussen de aanbeveling en het wetenschappelijke bewijs waarop deze gebaseerd is. Tijdens het formuleren van de finale aanbevelingen en het toekennen van de graden van aanbeveling maakt het expertenpanel gebruik van een tabel waarin voor elke draft aanbeveling de overeenkomstige *evidence* wordt weergegeven.

3.3 REVIEWEN VAN DE PRAKTIJKRICHTLIJN

Beoordelen van de praktijkrichtlijn door externe experts. Deze externe experts of reviewers zijn niet betrokken geweest bij de richtlijnwerkgroep en zijn mogelijk vertegenwoordigers van de doelpopulatie. Per praktijkrichtlijn is de groep van reviewers samengesteld uit minstens één inhoudelijke expert en één methodologische expert die bij voorkeur eveneens inhoudelijk expert is.

In de richtlijn wordt beschreven wat het doel en opzet is van de externe beoordeling, de gebruikte methode, en de verzamelde uitkomsten van de beoordeling. Daarnaast wordt een beschrijving gegeven van de wijze waarop met de verzamelde informatie is omgegaan bij het richtlijnontwikkelingsproces en/of het formuleren van de aanbevelingen. Verder wordt ook de naam, de discipline of relevante deskundigheid, de organisatie of instelling van de expert vermeld.

3.4 HERZIENING VAN DE PRAKTIJKRICHTLIJN

Herziening van de praktijkrichtlijn. De praktijkrichtlijn wordt in principe om de vijf jaar herzien, tenzij dit anders vermeld wordt. Hiervoor wordt het literatuuronderzoek voor een praktijkrichtlijn opnieuw uitgevoerd vanaf het einde van het vorige literatuuronderzoek tot de start van de herziening.

4) HELDERHEID EN PRESENTATIE

- A. De aanbevelingen zijn specifiek en ondubbelzinnig. Er wordt een precieze beschrijving van de interventie (inclusief doelpopulatie, intentie of doel) voorzien. Als het wetenschappelijke bewijsmateriaal tegenstrijdig is, wordt dit vermeld in de overeenkomstige *evidence summaries*. Het panel van experts geeft op basis van expertopinie aan wat in dat geval het beste beleid is.
- B. De verschillende beleidsopties. De verschillende interventiemogelijkheden worden vermeld.
- C. De kernaanbevelingen zijn gemakkelijk herkenbaar.

5) TOEPASSING

Aanvullend op de praktijkrichtlijn kan een implementatiegids ontwikkeld worden. De keuze om dit al dan niet te doen hangt af van het type project, de context van implementatie en de doelgroep en wordt door de stuurgroep van het CEBaP bepaald. Deze implementatiegids kan de volgende informatie omvatten: de bevorderende en belemmerende factoren bij het toepassen van de praktijkrichtlijn, advies voor het toepassen van de praktijkrichtlijn, de mogelijke implicaties van het toepassen van de aanbeveling voor de kosten en benodigde middelen en criteria om te toetsen of een richtlijn wordt gevolgd.

6) ONAFHANKELIJKHEID VAN OPSTELLERS

- A. Naam van de financieringsbron (RKV) en verklaring dat de inhoud van de praktijkrichtlijn niet is beïnvloed door de financieringsbron.
- B. Verklaring van conflicterende belangen (*conflicts of interest*) van alle leden van de richtlijnwerkgroep.

PUBLICATIE VAN EEN PRAKTIJKRICHTLIJN

Bij de publicatie van de praktijkrichtlijn worden bij voorkeur bovenstaande onderwerpen van de praktijkrichtlijn beschreven. In elk geval wordt de methodologie toegelicht of wordt er verwezen naar een document waarin de methodologie in detail is beschreven.

C. ONTWIKKELING VAN EEN SYSTEMATISCHE REVIEW

KEUZE VAN HET ONDERWERP

Tijdens het ontwikkelen van de *evidence-based* aanbeveling of praktijkrichtlijn wordt duidelijk waar een recent overzicht van het effect van interventies ontbreekt. Hierbij kan de stuurgroep van het CEBaP opteren om een systematische review te ontwikkelen.

Bij de keuze van het onderwerp van de systematische review wordt rekening gehouden met volgende criteria:

- urgentiegraad: laag
- potentiële impact van de aanbeveling/praktijkrichtlijn:
 - impact op praktijk, maatschappij
 - kans op publicatie in een *peer reviewed journal* met hoge impactfactor (ISI Web of knowledge – Journal Citation Report)
 - intellectueel eigendom
 - kwaliteit van de *body of evidence*
- economische en financiële impact voor RKV
- relevantie voor RKV (past het binnen de core business, binnen de strategie)

Indien meerdere onderwerpen geschikt zijn als onderwerp van een systematische review, worden bovenstaande criteria gebruikt voor de prioritisatie van de vraag.

ONTWIKKELING VAN EEN SYSTEMATISCHE REVIEW VOLGENS HET COCHRANE-HANDBOEK

De systematische review geeft een overzicht van het best beschikbare wetenschappelijke bewijsmateriaal dat verzameld wordt door literatuuronderzoek over een specifiek onderwerp. Een systematische review kan gebruikt worden om beleidsmakers te informeren. Het maken van een afweging tussen voordelen, nadelen en kosten, en dus het maken van specifieke aanbevelingen, behoort niet tot de doelstelling van een systematische review, maar behoort tot de taak van richtlijnontwikkelaars.

De systematische review wordt opgenomen in richtlijnen van RKV bij het ontwikkelen of updaten van een richtlijn.

Voor de ontwikkeling van een systematische review wordt het Cochrane-handboek (versie 5.1.0) gevolgd (<http://www.cochrane-handbook.org>). Hieronder zijn enkel de verschillen weergegeven met de zoekstrategie zoals beschreven voor richtlijnontwikkeling.

1) DEFINIEREN VAN DE ONDERZOEKSVRAAG EN INCLUSIECRITERIA

Een gefocuste onderzoeksvraag wordt nauwkeurig omschreven in de vorm van een PICO, waarin duidelijk de populatie, interventie, vergelijking en *outcome* zijn weergegeven.

Verder wordt duidelijk aangegeven welke studietypes als bron van bewijsmateriaal (*evidence*) worden geselecteerd. Hierbij houden de auteurs rekening met de studietypes waarin betrouwbare informatie met betrekking tot de vraag beschikbaar is.

2) ZOEKEN NAAR STUDIES

Bij het zoeken naar studies wordt nauw samengewerkt met de Trials Search Co-ordinator van de overeenkomstige Cochrane Review Group.

Er wordt minstens gezocht in volgende databanken: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE en Embase. Er wordt inspanning geleverd om ongepubliceerde studies, conference abstracts, grijze literatuur en trials in uitvoering te identificeren.

Er wordt gebruikgemaakt van een zeer gevoelige zoekstrategie. Indien methodologische filters worden gebruikt, worden de sensitieve filters van Cochrane gebruikt.

3) STUDIESELECTIE EN VERZAMELEN VAN DATA

De studietoetsing en data-extractie gebeuren door minstens twee onafhankelijke reviewers. Er wordt een duidelijke procedure beschreven over wat te doen bij onenigheid tussen de twee reviewers.

Bij voorkeur worden auteurs van studies gecontacteerd wanneer informatie in de desbetreffende studie ontbreekt.

4) BEOORDELEN VAN STUDIEKWALITEIT

De volgende topics, die mogelijk een bron van vertekende resultaten kunnen zijn (*risk of bias*), worden voor elke studie bestudeerd: randomisatie (*selection bias*), blindering van de randomisatie (*selection bias*), blindering van deelnemers/patiënten en behandelaars (*performance bias*), blindering effectbeoordelaars (*detection bias*), onvolledige uitkomstdata (*attrition bias*), selectieve rapportering van uitkomsten (*reporting bias*) en andere mogelijke bronnen van *bias*.

Hiervoor wordt gebruikgemaakt van de Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias.

5) ANALYSEREN VAN DE DATA EN META-ANALYSE

Indien mogelijk wordt een meta-analyse uitgevoerd om de data van verschillende studies statistisch te combineren. Heterogeniteit tussen studies wordt statistisch bepaald. In geval van heterogeniteit wordt een gepaste manier gezocht om hiermee om te gaan (bijv. subgroepanalyse).

Wanneer een meta-analyse wordt uitgevoerd, zal ook een gevoeligheidsanalyse worden uitgevoerd om na te gaan of de bevindingen van de systematische review robuust genoeg zijn.

6) OMGAAN MET REPORTING BIAS

Indien er voldoende studies zijn opgenomen, kan gebruikgemaakt worden van een *funnel plot*-analyse om *reporting bias* op te sporen.

7) PRESENTEREN VAN DE RESULTATEN EN SUMMARY OF FINDINGS-TABELLEN

De karakteristieken van de studies worden in een tabel weergegeven (*characteristics of included studies table*).

De resultaten, i.e. de effectmaten en de betrouwbaarheidsintervallen, van individuele studies worden weergegeven in een *summary of findings*-tabel. Indien mogelijk wordt een meta-analyse gemaakt en in een *forest plot* weergegeven.

De kwaliteit van het bewijsmateriaal wordt weergegeven in een *quality of evidence* -tabel.

Voor elke uitkomstmaat van elke interventie wordt een *level of evidence* toegekend aan de *body of evidence*, gebruik makende van de GRADE benadering. De conclusies worden geformuleerd volgens een standaard bewoording.

De resultaten worden ook beschreven in een abstract en op een narratieve manier in een vulgariserend abstract.

8) INTERPRETEREN VAN DE RESULTATEN EN MAKEN VAN FINALE CONCLUSIES VOOR DE PRAKTIJK

Het maken van finale conclusies over het praktisch nut van een interventie houdt in dat er een afweging wordt gemaakt tussen voordelen, nadelen en kosten. Het maken van deze afweging, en dus het maken van specifieke aanbevelingen, behoort niet meer tot de doelstelling van een systematische review, maar is typisch een onderdeel van het ontwikkelen van een praktijkrichtlijn.

In een Cochrane-review kan wel een overweging gemaakt worden van eventuele implicaties voor de praktijk door verschillende mogelijke acties toe te lichten. Tevens kan worden toegelicht wat de implicaties van de review zijn voor het wetenschappelijk onderzoek.

Op dit moment van de review kan het nuttig zijn om externe experts te raadplegen voor een onafhankelijke beoordeling van de kwaliteit and belang van bepaalde aspecten van de review.

PUBLICATIE VAN EEN SYSTEMATISCHE REVIEW

Voor een transparante rapportering van het tot stand komen van de systematische review, wordt gebruikgemaakt van de PRISMA statements 2009 (<http://www.prisma-statement.org/statement.htm>). Dit is een checklist van 27 items die tot doel heeft de kwaliteit van systematische

reviews te garanderen door duidelijk en transparant te rapporteren in een publicatie. Deze checklist kan teruggevonden worden in Bijlage 2.

D. KENNISBEHEER

EVIDENCE SUMMARY DATABANK

Elk systematisch literatuuronderzoek wordt gedocumenteerd in een *evidence summary* (Bijlage 1) in de *evidence summary* databank op de CEBaP projectsite. De *evidence summary* databank werd ontwikkeld in Sharepoint en verzekert het snel terugvinden van *evidence summaries* en kan in de toekomst nog uitgebreid worden met extra mogelijkheden.

RICHTLIJN DATABANK

Voor elke evidence-based richtlijn wordt er een *guideline summary* (Bijlage 1) opgesteld in de richtlijn databank. Deze *summary* bevat een synthese van de expert opinie en praktijkervaring van de experts in het expertenpanel. Er wordt een link gemaakt naar de *evidence summaries* die als basis voor de aanbevelingen werden gebruikt, en een rationale voor de finale aanbeveling wordt beschreven. Verder wordt ook een 'validatiedatum' (validatie door het expertenpanel) voorzien.

E. REFERENTIES

- [1] De Buck E, Pauwels NS, Dieltjens T and Philippe Vandekerckhove. *Use of evidence-based practice in an aid organisation: a proposal to deal with the variety 1 in terminology and methodology*. Int J Evid Based Healthc 2014, *in press*.
- [2] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. *AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care*. CMAJ 2010, 182(18):E839-E842.
- [3] Deville WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HC, van der Windt DA, et al. *Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines*. BMC Med Res Methodol 2002, 2:9.
- [4] Wilczynski NL, Haynes RB. *Optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in Embase: an analytic survey*. J Am Med Inform Assoc 2005, 12(4):481-5.
- [5] Wilczynski NL, Haynes RB. *Developing optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in MEDLINE: an analytic survey*. BMC Med 2004, 2:23.
- [6] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. *Grading quality of 8 evidence and strength of recommendations*. BMJ 2004, 328(7454):1490.

BIJLAGE 1: EVIDENCE SUMMARY EN GUIDELINE SUMMARY TEMPLATE

EVIDENCE SUMMARY

Topic	
Subtopic	
Intervention	
Question (PICO)	
Search Strategy	
Search date	
In/Exclusion criteria	

Characteristics of included studies

Author, year Country	Study design	Population	Comparison / Risk factor	Remarks

Synthesis of findings

Outcome	Comparison / Risk factor	Effect Size	#studies, # participants	Reference

Quality of evidence

Version 1: Quality of Experimental studies

Author, Year	Lack of allocation concealment	Lack of blinding	Incomplete accounting of outcome events	Selective outcome reporting	Other limitations

Version 2: Quality of Observational studies

Author, Year	Inappropriate eligibility criteria	Inappropriate methods for exposure and outcome variables	Not controlled for confounding	Incomplete or inadequate follow-up	Other limitations

Level of the body of evidence

	[Initial grading]	Downgrading due to
Limitations of study design	0	See table 'Quality of evidence'
Imprecision	0	
Inconsistency	0	
Indirectness	0	
Publication bias	0	
QUALITY (GRADE)	[Final grading]	

Conclusion(s)	
Reference(s)	
Evidence used for	
Project	
Reviewer(s)	
URL	
Omleidings-URL2	

GUIDELINE

Topic	
Subtopic	
Department	
Project	
Evidence summaries (basis for recommendation)	
In- en exclusiecriteria	
Expert panel	

Rationale for the recommendation

Intervention	Quality of evidence	Balance of benefits / harms and burdens	Values and preferences	Resource implications

Practical recommendations

Intervention	Recommendation	Grade of Recommendation

Date of validation	
--------------------	--

BIJLAGE 2: PRISMA CHECKLIST

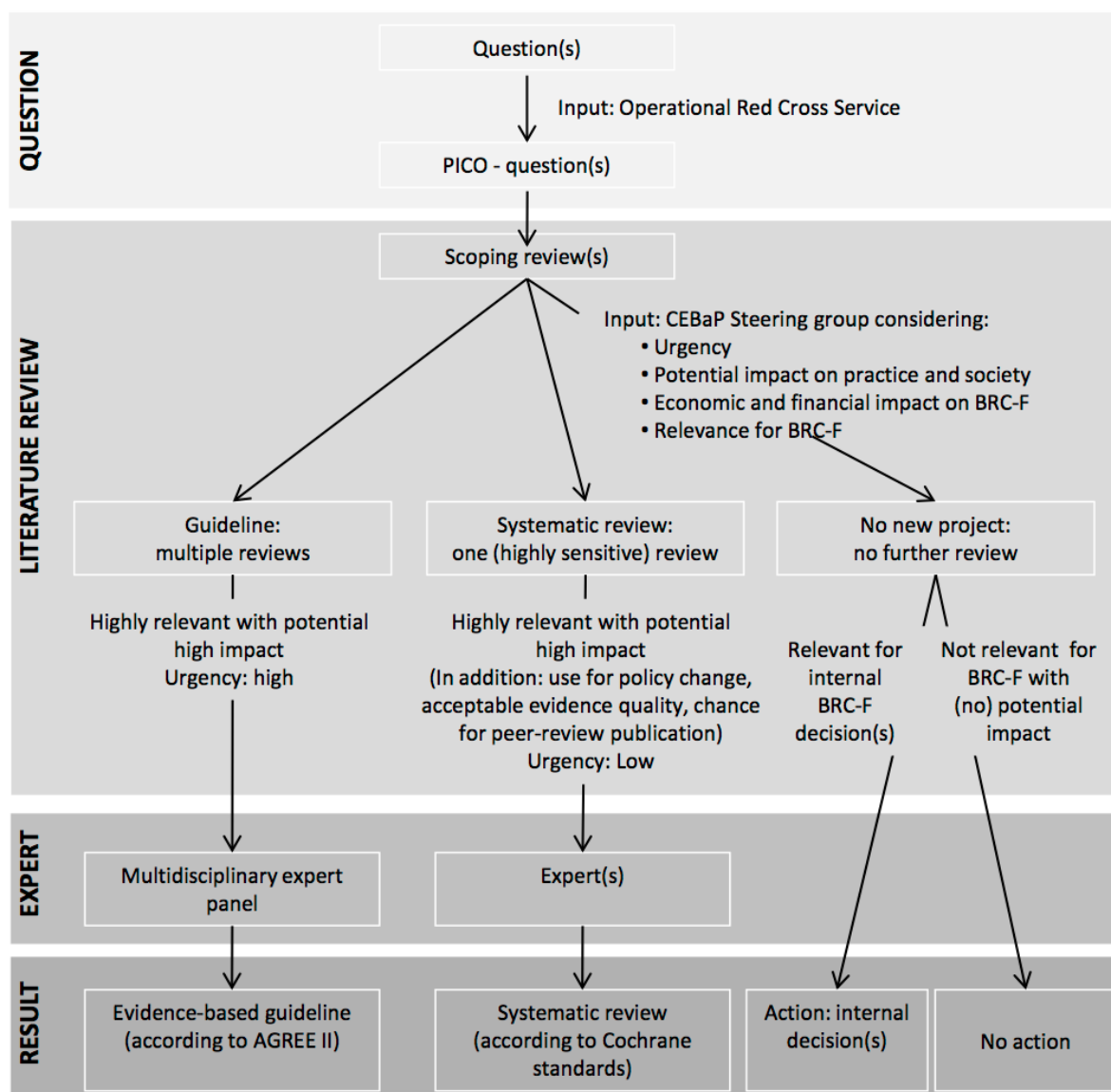
Section/topic	#	Checklist item
Title		
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.
Abstract		
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.
Introduction		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).
Methods		
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative <i>evidence</i> (e.g., publication bias, selective reporting within studies).
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.
Results		
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).
Discussion		
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.
Funding		
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.

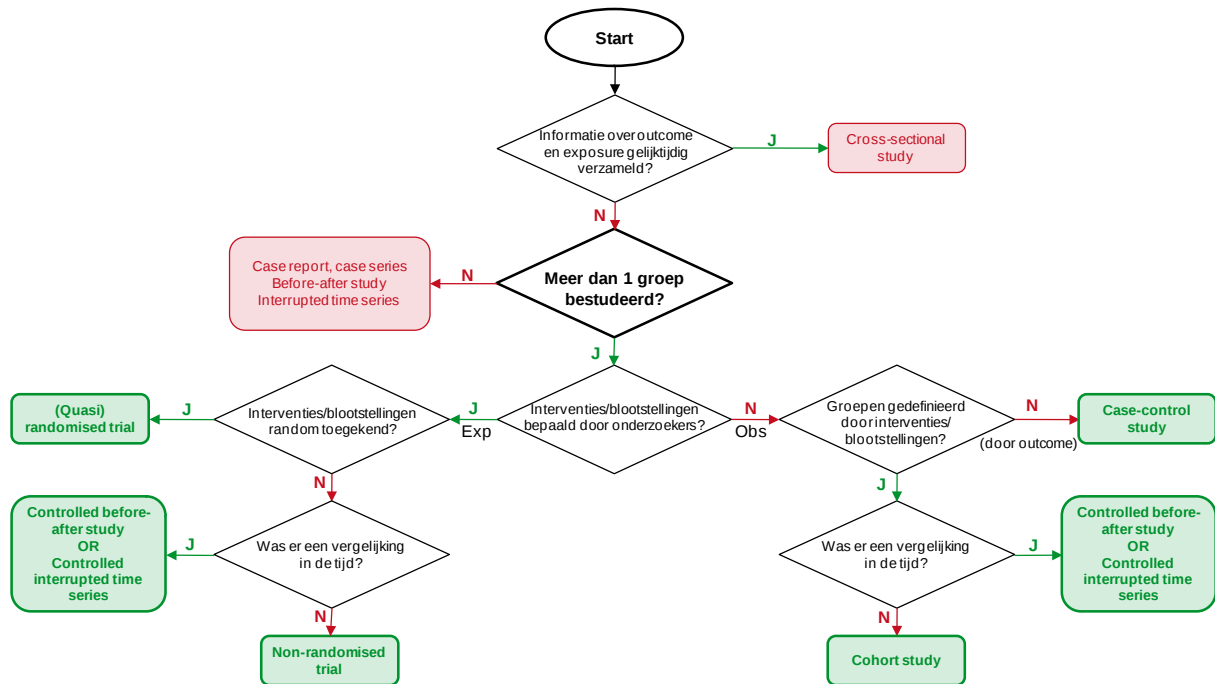
BIJLAGE 3: TABEL METHODOLOGISCHE PRINCIPES RICHTLIJNONTWIKKELING VERSUS ONTWIKKELING SYSTEMATISCHE REVIEW (RKV)

Methodologie	Praktijkrichtlijn	Systematische review
Aantal reviewers: -opstellen zoekstrategie -uitvoeren literatuurzoektocht en selectie artikels -data-extractie -kwaliteitsbeoordeling	-1 reviewer -1 reviewer; voor random topics: 2 reviewers -1 reviewer -1 reviewer	-2 onafhankelijke reviewers -2 onafhankelijke reviewers -2 onafhankelijke reviewers -2 onafhankelijke reviewers
Zoekformule	Specifieke zoekformule; gebruik van methodologische filters indien nodig	Sensitieve zoekformule
Databanken	GIN, NGC, The Cochrane Library, BestBETs, MEDLINE, Embase. Indien nodig kunnen topic-specifieke databanken toegevoegd worden. Er worden geen ongepubliceerde studies, conference abstracts, grijze literatuur en trials in uitvoering geïdentificeerd.	Minimaal: Central, MEDLINE, Embase. Er wordt inspanning geleverd om ongepubliceerde studies, conference abstracts, grijze literatuur en trials in uitvoering te identificeren.
Selectiecriteria met betrekking tot studiedesign	Richtlijnen, systematische reviews, experimentele studies en observationele studies. Er wordt enkel naar een lager type van studiedesign overgegaan indien geen wetenschappelijk bewijsmateriaal (<i>evidence</i>) gevonden wordt of indien het wetenschappelijke bewijsmateriaal niet voldoet aan de inhoudelijke en methodologische exclusiecriteria.	Experimentele studies of observationele studies. Hierbij houden de auteurs rekening met de studietypes waarin betrouwbare informatie met betrekking tot de vraag beschikbaar is.
Inhoudelijke selectiecriteria	Enkel de meest directe en belangrijkste factoren worden meegenomen in de inclusiecriteria	Afhankelijk van de onderzoeksvraag
Kwaliteitsbeoordeling	Van de <i>body of evidence</i>	Van elke studie apart
Meta-analyse	nee	Indien mogelijk
Inzet inhoudelijke experts	ja	ja
Formuleren van aanbevelingen	ja	nee
Graad van aanbeveling	ja	nee
Externe peer review	ja	nee

BIJLAGE 4: WORKFLOW DIE GEVOLGD WORDT BIJ DE KEUZE VAN HET PROJECTTYPE



BIJLAGE 5: FLOWCHART STUDIETYPES



BIJLAGE 6: SAMENVATTING VAN DE GRADE BENADERING VOOR HET TOEKENNEN VAN NIVEAU VAN BEWIJSKRACHT

Study Design	Initial quality of evidence	Lower if	Higher if	Quality of a body of evidence
Randomized trials	High	Limitations in design -1 Serious -2 Very serious Inconsistency -1 Serious -2 Very serious	Large effect +1 Large +2 Very large Dose response +1 Evidence of a gradient	High
Observational studies	Low	Indirectness -1 Serious -2 Very serious Imprecision -1 Serious -2 Very serious Publication Bias -1 Likely -2 Very likely	All plausible residual confounding +1 Would reduce a demonstrated effect +1 Would suggest a spurious effect if no effect was observed	Moderate Low Very low

Balshem H., Helfand M., Schünemann H., Oxman A., Kunz R., Brozek J., Vist G., Falck-Ytter Y., Meerpohl J., Norris S., Guyatt G., GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence, Journal of Clinical Epidemiology (2011) 64, 401-406.