

Addendum 'Methodiek op Ouderen afgestemde Richtlijnontwikkeling' bij Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0



nederlandse internisten vereniging

Nederlandse Vereniging
voor **Klinische Geriatrie**



Inhoudsopgave

Verantwoording.....	3
1. Doel van dit addendum.....	4
2. Inleiding.....	4
3. Voorbereidingsfase.....	5
3.1 Onderwerp, doel en doelgroep.....	5
3.2 Overwegingen voor deelname van een klinisch geriater/internist ouderengeneeskunde en ouderenorganisaties aan richtlijnwerkgroepen.....	7
4. Ontwikkelfase.....	8
4.1. Knelpunteninventarisatie en -analyse.....	8
4.2. Opstellen van uitgangsvragen en bepalen relatief belang van uitkomstmaten.....	8
4.3. Systematic review van de evidence.....	10
4.3.1. Zoekstrategieën.....	10
4.3.2. Studietoelstellingen.....	12
4.3.3. Samenvatten van studiekarakteristieken (“evidence tabel”).....	13
4.3.4. Bepalen van de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat.....	14
4.3.5. Bepalen van algehele kwaliteit van bewijs.....	15
4.4. Formuleren van aanbevelingen.....	15
4.4.1. Bepalen van de sterkte van aanbevelingen.....	15
4.4.2. Waarden en voorkeuren.....	16
4.4.3. Balans van gewenste en ongewenste effecten.....	17
4.4.4. Kosten.....	19
4.4.5. Aanbevelingen specifiek maken voor ouderen: een voorbeeld.....	21
4.5. Implementatie van aanbevelingen.....	24
5. Identificeren van mogelijke kennislacunes.....	26
Literatuur.....	28
Bijlage 1. Geriatrie zoekfilter.....	31
Bijlage 2. Voorbeeld prognose 4-jaars mortaliteit.....	32
Bijlage 3. Voorbeeld keuzehulp voor medicatie (bisfosfonaten) i.v.m. osteoporose.....	33
Bijlage 4. Samenstelling van de kerngroep, werkgroep en klankborggroep.....	34



Verantwoording

Dit addendum is tot stand gekomen op initiatief van de Nederlandse Internisten Vereniging en de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie. De totstandkoming hiervan werd financieel mogelijk gemaakt door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialist (SKMS).

De werkwijze was als volgt. Een kerngroep bestaande uit een internist-ouderengeneeskunde / klinisch geriater, een klinisch geriater, en twee richtlijnmethodologen, schreef een eerste concepttekst. Deze in 2014 opgestelde concepttekst werd in enkele bijeenkomsten aan een werkgroep van inhoudsdeskundigen en een richtlijnmethodoloog ter becommentariëring voorgelegd. De door de werkgroep goedgekeurde versie van het addendum werd in het voorjaar van 2015 voorgelegd aan een door de kerngroep samengestelde klankbordgroep van inhoudsdeskundigen op het gebied van de ouderengeneeskunde, andere beschouwende medische specialismen of snijdende specialismen, en/of deskundigen op het gebied van richtlijnontwikkeling. De suggesties en het commentaar van de leden van de klankbordgroep werden door de kerngroep verwerkt, waarna de herziene versie ter goedkeuring voorgelegd aan de werkgroep. De voorliggende versie is hiervan het resultaat. In bijlage 4 is de samenstelling van kerngroep, werkgroep en klankbordgroep opgenomen.



1. Doel van dit addendum

Dit addendum beoogt de aandacht voor ouderen in de breedste zin van het woord (zie 2.) bij het ontwikkelen van nieuwe of actualiseren van bestaande richtlijnen te vergroten. Tot nu toe is er te weinig aandacht voor deze in klinisch opzicht vaak heterogene groep in richtlijnen, en zeker niet systematisch in alle fasen van het ontwikkelproces. Een van de consequenties hiervan is dat veelal niet duidelijk is of aanbevelingen in aandoeningsspecifieke richtlijnen ook gelden voor ouderen, of alleen voor relatief gezonde volwassenen van middelbare leeftijd. Of het onderwerp van de richtlijn nu een aandoening (bijvoorbeeld COPD), probleem of klacht (bijvoorbeeld chronische pijn bij ouderen), of een specifieke interventie (bijvoorbeeld gecombineerde endoscopische en laparoscopische verwijdering van colonpoliepen) betreft, in alle gevallen beoogt dit addendum ondersteuning te bieden bij het behandelen van de oudere patiënt die vaak te maken heeft met comorbiditeit en multimorbiditeit. Dit addendum is bedoeld voor gebruik bij zowel algemene richtlijnen als richtlijnen specifiek gericht op ouderen als doelgroep.¹

Het gebruik van dit addendum vooronderstelt niet dat er standaard een of meer klinisch geriaters/internisten ouderengeneeskunde zitting hebben in de richtlijnwerkgroep. Anders geformuleerd, ook een richtlijnwerkgroep zonder deze medisch specialisten kan van dit addendum gebruikmaken. Dit addendum staat op zichzelf c.q. houdt geen rekening met bestaande tools, zoals de HARING-tools.²

Dit addendum is ontwikkeld als bijlage bij Medisch specialistische richtlijnen 2.0 (versie oktober 2011), het volgt zo veel mogelijk de hierin gepresenteerde indeling van het ontwikkelproces, en zal worden geïntegreerd in het procedureboek voor richtlijnontwikkeling. Er worden in Medisch specialistische richtlijnen 2.0 drie fasen onderscheiden: voorbereidingsfase, ontwikkelfase en afrondingsfase (Medisch specialistische richtlijnen 2.0, p. 17-19). De voorbereidingsfase loopt vanaf het moment dat het ontwikkelen van richtlijnen ter sprake komt. Dit is inclusief de keuze voor een onderwerp, en het bepalen welke organisaties betrokken zijn. De voorbereidingsfase duurt tot en met het samenstellen van de werkgroep. De ontwikkelfase start op het moment dat de werkgroep compleet is. Binnen de ontwikkelfase valt ook een uitgebreide knelpuntenanalyse, waarbij een breed scala aan betrokkenen wordt gehoord. De ontwikkelfase eindigt wanneer de werkgroep een conceptrichtlijn gereed heeft. Elk van deze fasen heeft een aantal hoofdpunten die zijn overgenomen van Richtlijn voor Richtlijnen (versie 2010) van de voormalige Regieraad Kwaliteit van Zorg. Dit addendum biedt handvatten om in elke fase van richtlijnontwikkeling aandacht te vragen voor belangrijke zaken specifiek voor ouderen.

2. Inleiding

In de huidige medische praktijk vormt evidence-based medicine met evidence-based richtlijnen een belangrijke basis voor medische besluitvorming. Op evidence gebaseerde behandeling van en zorg voor ouderen is een ware uitdaging omdat deze categorie sterk is ondervertegenwoordigd in wetenschappelijk onderzoek. Een belangrijke oorzaak van deze ondervertegenwoordiging is dat zowel het biomedisch onderzoek als de gezondheidszorg grotendeels rond een enkele

¹ Deze versie is vooral geschreven vanuit het perspectief van een algemene richtlijn. Het kan zijn dat voor bepaalde onderdelen nog te weinig rekening is gehouden met het uitgangspunt dat dit addendum ook bruikbaar moet zijn voor richtlijnen die specifiek voor ouderen worden geschreven.

² De "Handleiding en toolbox Richtlijnontwikkeling in de Nederlandse Gezondheidszorg" (acroniem HARING) bestaat uit dertien instrumenten voor ondersteuning bij het opstellen, herzien, implementeren en evalueren van richtlijnen.



ziekte of stoornis is georganiseerd.³ Bij ouderen, in het bijzonder kwetsbare ouderen, is veelal sprake van multi-orgaan problematiek die noopt tot een meer integrale benadering (Clegg et al., 2013). Gevolg van de ondervertegenwoordiging van ouderen in biomedisch onderzoek is onder andere dat medicatie die door hen frequent wordt gebruikt, juist bij deze groep niet is geëvalueerd (Watts, 2012). Wanneer ouderen wel participeren in trials zijn zij merendeels relatief gezond, hebben zij betrekkelijk weinig of geen comorbiditeit, en zijn zij veelal niet kwetsbaar (McMurdo et al., 2011).

Van gezonde ouderen is al gebleken dat uitkomsten van behandeling anders kunnen zijn dan bij jong volwassenen met dezelfde aandoening; bij kwetsbare ouderen of ouderen met multimorbiditeit is de verwachting dat dit nog verder uiteen loopt (Van de Glind et al., 2014).⁴ Daarnaast zijn ouderen vaak in *andere uitkomstmaten* geïnteresseerd zoals zelfstandig blijven, kwaliteit van leven en het voorkómen van ernstige bijwerkingen. Ook speelt bij hen een beperktere levensverwachting een rol in de afwegingen, en is gedeelde besluitvorming over het al dan niet behandelen niet altijd mogelijk (Scott and Guyatt, 2010). Kortom, ouderen zijn een klinisch heterogene groep waarvoor de resultaten van klinisch-wetenschappelijk onderzoek bij jonge volwassenen, niet zondermeer bruikbaar zijn.

3. Voorbereidingsfase

3.1 Onderwerp, doel en doelgroep

Benoemen en afbakenen van het onderwerp door de initiatiefnemer van de richtlijn vindt plaats in de eerste fase van het ontwikkelen van een richtlijn.

In dit addendum worden vier groepen van ouderen – personen van 65 jaar en ouder – onderscheiden. Opgemerkt wordt dat categorie 4 deels overlapt heeft met de categorieën twee en drie:

1. **Relatief gezonde ouderen;**
2. **Ouderen met één bijkomende specifieke (interfererende) comorbide conditie** (ziekte, stoornis). Met interfererende comorbiditeit worden co-existente condities bedoeld die van invloed zijn op de ziekte of stoornis die onderwerp is van de richtlijn, namelijk via ‘drug-condition, drug-drug, and food-drug interactions’ (Boyd & Fortin, 2010). Een voorbeeld van interfererende comorbiditeit is osteoporose bij ouderen met COPD (Gibson et al., 2010). Medicatie met corticosteroiden in verband met COPD heeft een negatief effect op de botdichtheid en vergroot het risico op fracturen;
3. **Ouderen met multimorbiditeit** (meerdere co-existerende chronische aandoeningen), waarbij het niet om één specifieke comorbide conditie gaat;
4. **Kwetsbare ouderen.** Onder kwetsbaarheid bij ouderen wordt verstaan ‘het afnemen van reserve en belastbaarheid door een opeenstapeling van tekorten op meerdere domei-

³ Op basis van een systematic review concluderen Townsley, Selby en Siu (2005) dat slechts een kwart tot een derde van de oudere patiënten met kanker die in aanmerking zouden komen voor deelname aan een klinische trial, daadwerkelijk worden geïncludeerd. Percepties van artsen, exclusiecriteria m.b.t. comorbide condities, en een adequate functionele status om de tolerantie van de behandeling te optimaliseren zijn belangrijke redenen voor het uitsluiten van oudere patiënten.

⁴ Radiotherapie voor carcinoma in situ bij oudere vrouwen met borstkanker bijvoorbeeld is effectiever dan bij jongere vrouwen.



nen' (Richtlijn CGA, 2010) en Lutomski et al. (2014). Kwetsbare ouderen hebben een verhoogd risico op negatieve gezondheidsuitkomsten, zoals valincidenten, delier of functionele beperkingen, specifieke ziekteverschijnselen als extreme vermoeidheid of onverklaard gewichtsverlies, veelvuldig voorkomende infecties (Clegg et al., 2013), postoperatieve complicaties en sterfte (HR 3.19, 95%CI 1.68 - 6.04 respectievelijk HR 2.67, 95% CI 1.08 - 6.62) (Handforth et al., 2014). Soms wordt het onderscheid gemaakt tussen kwetsbaarheid (degenen met een dreigend verlies van zelfredzaamheid) en afhankelijkheid (degenen met belangrijke functionele afhankelijkheid). Voor dit addendum beschouwen we beide groepen behorend tot de laatste groep, omdat dezelfde overwegingen gelden in het kader van richtlijnontwikkeling

In hoeverre specifiek aandacht voor ouderen nodig of wenselijk is binnen een richtlijn, kan worden bepaald door de criteria zoals vastgesteld door de Regieraad Kwaliteit van Zorg voor de keuze van een onderwerp toe te passen op de doelgroep van ouderen. Deze criteria zijn:

- de prevalentie van de aandoening of conditie;
- de lijdensdruk;
- de maatschappelijke relevantie; en
- de verwachting dat een richtlijn de kwaliteit van de zorg kan verbeteren.⁵

Aan welke *specifieke groep ouderen* zoals hierboven gedefinieerd aandacht gegeven dient te worden, hangt af van het feit of er al dan niet sprake is van *prevalente* interfererende comorbiditeit, of multimorbiditeit bij de doelpopulatie van de richtlijn. Voor de kwetsbare ouderen zal het vooral van belang zijn of prognose, organisatie van zorg of uitkomstmaten aandacht voor deze specifieke doelgroep rechtvaardigen.⁶

Om na te gaan of een van de groepen van ouderen meer of minder focus behoeft dan een andere kan een 'quick search' van de literatuur worden verricht waarbij gekeken kan worden naar *ouderen-specifieke evidence in de vorm van systematic reviews of landmark studies*. Tevens kan gekeken worden naar de beschikbaarheid van (in ontwikkeling zijnde) aanpalende richtlijnen, en/of de expertise van inhoudsdeskundigen, in het bijzonder die van een klinisch geriatr/internist ouderengeneeskunde, worden benut.

Mocht de initiatiefnemer van de richtlijn besluiten om *geen* specifieke aandacht aan *ouderen* te besteden, dan vermeldt deze dit in de inleiding van de richtlijn, waar gewoonlijk ook andere afwegingen bij de afbakening van het onderwerp van de richtlijn worden benoemd.

Indien de initiatiefnemer – zo nodig na consultatie van de primair betrokken beroepsorganisaties, eventueel (koepels van) organisaties van ouderen en mantelzorgers – besluit om specifiek aandacht aan *ouderen* te besteden, dan wordt in de inleiding van de richtlijn vermeld:

⁵ De richtlijn voor richtlijnen van de Regieraad Kwaliteit van Zorg (2012; p. 7) vermeldt: 'De keuze van het onderwerp wordt onder andere bepaald door de prevalentie van de aandoening of conditie, de lijdensdruk, de maatschappelijke relevantie en de verwachting dat een richtlijn de kwaliteit van de zorg kan verbeteren'.

⁶ Ontbreken van wetenschappelijke literatuur is op zichzelf geen reden om aan een van de genoemde groepen geen aandacht in de richtlijn te besteden.



- om welke specifieke doelgroep het gaat: ouderen, ouderen met één bijkomende specifieke (interfererende) comorbide conditie, ouderen met multimorbiditeit of kwetsbare ouderen, en
- bij welke uitgangsvragen hiermee rekening is gehouden.

3.2 Overwegingen voor deelname van een klinisch geriater/internist ouderengeneeskunde en ouderenorganisaties aan richtlijnwerkgroepen

De samenstelling van een werkgroep voor een richtlijn wordt in eerste instantie bepaald door het onderwerp. Op basis daarvan worden de primair betrokken beroepsgroepen benaderd door de initiatiefnemer. Als besloten is aandacht aan ouderen te besteden, dan wil dit niet zeggen dat een klinisch geriater / internist ouderengeneeskunde zitting behoort te nemen in de werkgroep. Er zijn verschillende manieren waarop een klinisch geriater / internist ouderengeneeskunde betrokken kan zijn bij een werkgroep:

- participatie (waarbij NVKG/ NIV ook autoriseert);
- commentaar geven op conceptstukken tijdens ontwikkeltraject of op consultatiebasis bij een enkele module;
- betrokken bij knelpuntenanalyse en commentaarronde.

Naast een klinisch geriater of internist ouderengeneeskunde zijn er ook andere medisch specialisten (ouderenpsychiaters bijvoorbeeld) of niet medisch specialisten (huisartsen met de kaderopleiding ouderen of specialisten ouderengeneeskunde bijvoorbeeld) die meer kennis hebben van ouderen. Afhankelijk van de vraagstelling en de doelgroep kan ervoor gekozen worden om (daarnaast) één van deze professionals een rol te geven.

Een klinisch geriater / internist ouderengeneeskunde wordt betrokken bij de knelpunteninventarisatie en -analyse als besloten is vanwege de aard van het richtlijnonderwerp aandacht aan ouderen te besteden.

Als er (globale) uitgangsvragen met betrekking tot *relatief gezonde* ouderen of *ouderen met een interfererende comorbide conditie* die (medisch) wordt behandeld, in het richtlijnproject worden opgenomen, kan de inzet beperkt blijven tot het geven van commentaar in het kader van de **commentaarronde**. In geval van een *interfererende comorbide conditie* kan ook worden gedacht aan een medisch specialist op het terrein van die specifieke comorbide conditie.

Wanneer het (globale) uitgangsvragen *met betrekking tot ouderen met multimorbiditeit* betreft is een keuze tussen participatie tijdens het ontwikkeltraject en commentaar geven tijdens het ontwikkeltraject) afhankelijk van de aard van de multimorbiditeit.

Als er (globale) uitgangsvragen met betrekking tot *kwetsbare ouderen* in het richtlijnproject worden opgenomen, dan ligt participatie of commentaar geven tijdens het **ontwikkeltraject** door een klinisch geriater/internist ouderengeneeskunde voor de hand.

Opvattingen, waarden of voorkeuren van oudere patiënten zijn van belang voor het opstellen van juiste aanbevelingen, in het bijzonder bij de afweging van de voors en tegens van behandelopties. Betrokkenheid van een ouderenorganisatie is dan ook wenselijk (zie verder 4.4.2).



4. Ontwikkelfase

4.1. Knelpunteninventarisatie en -analyse

Met een knelpunteninventarisatie en -analyse wordt beoogd een richtlijn zo goed mogelijk te laten aansluiten bij de behoeften van de dagelijkse praktijk. Een knelpuntenanalyse kan o.a. informatie opleveren over welke uitgangsvragen het meest relevant zijn, en over bevorderende en belemmerende factoren voor het implementeren van aanbevelingen.⁷ Bij de knelpunteninventarisatie dient nadrukkelijk het patiëntenperspectief te worden betrokken. Daarbij gaat het onder meer om:

- hoe de zorgverlening en de organisatie van zorg worden ervaren,
- welke beperkingen voor zelfmanagement worden ondervonden,
- wat belangrijke behandeldoelen of uitkomsten van zorg zijn,
- hoe patiënten de voors en tegens afwegen van verschillende interventies.⁸

Als aandacht wordt geschonken aan ouderen, dan wordt t.a.v. het *patiëntenperspectief* als leidraad voorgesteld om ouderenorganisaties en organisaties van mantelzorgers te betrekken bij de knelpunteninventarisatie, en daarnaast literatuuronderzoek te verrichten bij voorkeur in MEDLINE en de Cochrane Library. Patient preferences, patient satisfaction, patient experiences, patient participation, physician-patient relations, shared decision-making kunnen als (gecontroleerde) trefwoorden worden gebruikt, in combinatie met het onderwerp, en eventueel gelimiteerd tot systematic reviews en/of elderly[tiab] of AGED[Mesh].

Ook zorgverleners/mantelzorgers kunnen knelpunten ten behoeve van richtlijnen aandragen. Als besloten is aandacht te schenken aan (kwetsbare) ouderen, is het van belang om dit gegeven in de te hanteren methoden op te nemen. Wanneer bijvoorbeeld vragenlijstonderzoek wordt verricht onder de achterban van werkgroepleden, is het zinvol specifieke vragen op te nemen met betrekking tot de doelgroep ouderen. Daarnaast kunnen bijvoorbeeld panels van de netwerken Nationaal Programma Ouderenzorg worden benut.

4.2. Opstellen van uitgangsvragen en bepalen relatief belang van uitkomstmaten

Voor het opstellen van concrete, specifieke uitgangsvragen wordt doorgaans de PICO-methodiek aanbevolen:

⁷ Voor het aanleveren van knelpunten kunnen naast zorgverleners ook zorggebruikers worden benaderd. Methoden die gehanteerd kunnen worden zijn: literatuuronderzoek, vragenlijstonderzoek, focusgroepen, invitational conferences, interviews met sleutelfiguren, en websurveys (digitale raadpleging). Wanneer in een richtlijn expliciet aandacht aan ouderen wordt besteed dient in ieder geval een van deze methoden te worden gebruikt.

⁸ Een van de aspecten van een aanbeveling is de aanvaardbaarheid ervan. Patiëntenvoorkeuren worden in het bepalen van de aanvaardbaarheid van een interventie betrokken (zie 4.4.2). Het valt niet op voorhand uit te sluiten dat patiëntenvoorkeuren op verouderde informatie zijn gebaseerd. De richtlijnwerkgroep zal hierop alert moeten zijn.



P= patiënten of populatie (bijv. patiënten met boezemfibrilleren)

I = interventie (bijv. acenocoumarol)

C= comparison (bijv. placebo)

O= outcome (bijv. overleving, ernstige bloedingen, CVA).

Wanneer besloten is in de richtlijn aandacht aan ouderen te besteden, dan is het zinvol *subvragen* te formuleren. De patiëntengroep kan bijvoorbeeld worden ingeperkt. In het gekozen voorbeeld zou de 'P' kunnen worden ingeperkt tot:

1. ouderen (65+) met boezemfibrilleren (P1);
2. ouderen (65+) met boezemfibrilleren en ulcuslijden (P2); of
3. ouderen (65+) met boezemfibrilleren en multimorbiditeit (P3);
4. kwetsbare ouderen (met verhoogd valrisico) met boezemfibrilleren (P4).

Wat de uitkomstmaten betreft kunnen de eerder genoemde (sterfte, ernstige bloedingen en CVA) wellicht worden aangevuld met *kwaliteit van leven, hospitalisatie, cognitief functioneren, functionele status of behandellast* (Guiding Principles, 2012; p. E7) . Daarnaast dient te worden stilgestaan bij de vereiste follow-up duur m.b.t. de uitkomstmaten omdat dit in verband met de prognose van belang kan zijn (denk aan de time-to-benefit).

Het bepalen van het relatief belang van de uitkomstmaten kan voor verschillende (sub-)groepen van patiënten anders uitpakken. Symptoombestrijding en verminderen van de behandellast kunnen des te belangrijker worden naarmate een persoon ouder en kwetsbaarder is. Iemand met multimorbiditeit die een hoog risico op een myocardinfarct of cerebrovasculair accident heeft kan een uitkomst van een probleem, zoals een fractuur bij osteoporose, minder belangrijk vinden. Met andere woorden: het bepalen van het relatief belang van uitkomstmaten dient per (sub-)groep te gebeuren.

Voor het bepalen van het relatief belang van een uitkomstmaat kunnen drie categorieën worden gebruikt (Guyatt et al., 2011):

- **cruciale uitkomstmaat:** een uitkomstmaat die cruciaal is voor de besluitvorming. Bijvoorbeeld: sterfte, myocardinfarct en fracturen in geval van patiënten met nierinsufficiëntie en hyperfosfatemie die behandeld worden met fosfaat verlagende medicatie;
- **belangrijke uitkomstmaat:** bijvoorbeeld pijn ten gevolge van verkalking weke delen bij patiënten met nierinsufficiëntie en hyperfosfatemie die behandeld worden met fosfaat verlagende medicatie;
- **minder belangrijke uitkomstmaat:** bijvoorbeeld flatulentie bij patiënten met nierinsufficiëntie en hyperfosfatemie die behandeld worden met fosfaat verlagende medicatie.

Informatie over waarden en voorkeuren van mensen (ouderen) met de relevante aandoening (en comorbiditeit) of van ouderen met multimorbiditeit of van kwetsbare ouderen is nodig om het belang van uitkomstmaten en de mate van variatie hierin te bepalen. Deze informatie kan uit verschillende bronnen worden verkregen:



- review van de literatuur. Een goed voorbeeld van een dergelijke review is de studie van MacLean et al. (2012) waarin werd nagegaan wat bekend is over waarden, voorkeuren en ervaringen van patiënten ten aanzien van antitrombotische therapie en profylaxe;
- focusgroepbijeenkomsten of diepte-interviews; of
- directe input van patiënten vertegenwoordigers in de richtlijnwerkgroep.

Indien in de richtlijn aandacht wordt besteed aan ouderen, dan dient het relatieve belang van de verschillende uitkomstmaten voor deze doelgroep expliciet vermeld te worden.

4.3. Systematic review van de evidence

4.3.1. Zoekstrategieën

Op basis van de opgestelde PICO's zullen zoekstrategieën worden opgezet. Deze zoekstrategieën zullen verschillen voor de onderscheiden doelgroepen van ouderen. In het onderstaande worden voor de verschillende doelgroepen adviezen gegeven voor de opzet van een zoekstrategie, voor zover van PubMed gebruik wordt gemaakt. Deze zoekstrategieën worden aanbevolen voor algemene richtlijnen. Voor geriatrie richtlijnen wordt een "geriatrie" zoekfilter aanbevolen, waarvoor een sensitieve en een specifieke strategie is ontwikkeld (bijlage geriatrie zoekfilter).

Categorie 1. (Gezonde) Ouderen

Voorbeeld 1.

P = volwassenen (inclusief ouderen) met boezemfibrilleren

I = bloedverdunners uit de groep coumarines

In beginsel kan worden volstaan met dezelfde zoekstrategie als die voor jongere volwassenen en in een latere fase kan binnen de zoekresultaten beperkt worden op artikelen met een hoge gemiddelde leeftijd dan wel artikelen waarin een subgroepanalyse vermeld wordt. Afhankelijk van het aantal zoekresultaten kan desgewenst ingeperkt worden tot systematic reviews (zie ook 3.5.2) en/of ingeperkt worden met behulp van trefwoorden voor de relevante uitkomstmaten. In de gevonden studies wordt vervolgens nagegaan of er specifieke informatie over ouderen is gerapporteerd.

Desgewenst kan met behulp van een aanvullende zoekstrategie worden nagegaan of er studies zijn die specifiek over 'age factors'⁹ rapporteren. Voor voorbeeld 1 is hieronder een zoekstrategie uitgewerkt.

Zoekstrategie 1 (PubMed):

P = atrial fibrillation AND

I = (Acenocoumarol OR Dicumarol OR Ethyl Biscoumacetate OR Phenprocoumon OR Warfarin)
AND

⁹ Met de term 'age factors' kunnen studies worden opgespoord waarin leeftijd als prognostische variabele of risicofactor is gebruikt of geïdentificeerd.



Studie type = systematic review (systematic[sb] OR "review literature as topic"[MeSH] OR subgroup analysis [tw] OR individual patient data[tw]) AND Age factor*[tw]

Categorie 2. Ouderen met één bijkomende specifieke (interfererende) comorbide conditie

Voorbeeld 2.

P = volwassenen (inclusief ouderen) met boezemfibrilleren en ulcuslijden

I = bloedverdunners uit de groep coumarines

Voor deze categorie ouderen dient in de zoekvraag de relevante comorbide conditie te worden opgenomen. Afhankelijk van het aantal zoekresultaten kan desgewenst ingeperkt worden tot systematic reviews en/of ingeperkt worden met behulp van trefwoorden voor de relevante uitkomstmaten. In de gevonden studies wordt vervolgens nagegaan of er specifieke informatie over ouderen is gerapporteerd.

Desgewenst kan met behulp van een aanvullende zoekstrategie worden nagegaan of er studies zijn die specifiek over 'age factors' rapporteren. Voor voorbeeld 2 is hieronder een zoekstrategie uitgewerkt.

Zoekstrategie 2 (PubMed):

P = (peptic ulcer OR duodenal ulcer) AND atrial fibrillation AND

I = (Acenocoumarol OR Dicumarol OR Ethyl Biscoumacetate OR Phenprocoumon OR Warfarin) AND

Studie type = systematic review (systematic[sb] OR "review literature as topic"[MeSH] OR subgroup analysis [tw] OR individual patient data[tw]) AND Age factor*[tw]

Categorie 3. Ouderen met multimorbiditeit (meerdere co-existerende) chronische condities

Voorbeeld 3.

P = ouderen (65+) met boezemfibrilleren en multimorbiditeit

I = bloedverdunners uit de groep coumarines

De American Geriatric Society (2012) heeft voor deze categorie de volgende zoekstrategie (hieronder cursief weergegeven) ontwikkeld.¹⁰ Toegepast op voorbeeld 3 ziet deze er als volgt uit:

Zoekstrategie 3 (PubMed):

P = (*Chronic disease [MeSH Major Topic] OR Comorbidity [MeSH Major Topic] OR "Multiple chronic conditions" OR "Multiple chronic illnesses" OR "Multiple chronic diseases" OR "Multiple morbidity" OR "Multiple comorbidity" OR "Chronic condition" OR "Chronic illness" OR "Multiple conditions" OR*

¹⁰ Zie 'Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians'. Er wordt geen informatie over de sensitiviteit of specificiteit van de zoekstrategie vermeld.



“Multiple illnesses” OR “Multiple diseases” OR “Multimorbidity” OR “Multi morbidity” OR “Multi-morbidity” OR “Comorbid disease”) AND atrial fibrillation AND Aged: 65+ years

I = (Acenocoumarol OR Dicumarol OR Ethyl Biscoumacetate OR Phenprocoumon OR Warfarin)

Categorie 4. Kwetsbare ouderen

Voorbeeld 4.

P = kwetsbare ouderen met boezemfibrilleren

I = bloedverdunners uit de groep coumarines

In een recente systematic review (Bibas et al., 2014) wordt de volgende zoekstrategie (hieronder cursief weergegeven) gebruikt.¹¹ Toegepast op voorbeeld 4 ziet deze er als volgt uit.

Zoekstrategie 4 (PubMed):

P= (“Frail Elderly”[Mesh] OR frail[tiab] OR “short physical performance battery”[tiab] OR “Sarcopenia”[Mesh]) AND atrial fibrillation AND*

I= (Acenocoumarol OR Dicumarol OR Ethyl Biscoumacetate OR Phenprocoumon OR Warfarin)

Er dient bij te worden stilgestaan dat vooral tussen ouderen die behoren tot categorie 3 of categorie 4 enige overlap kan bestaan. Daarom wordt geadviseerd de resultaten van beide zoekstrategieën in oenschouw te nemen.

Adviezen voor zoek strategieën voor het opsporen van literatuur over waarden en voorkeuren van patiënten, en voor het bepalen van het achtergrondrisico in verband met het schatten van absolute risicoreducties of – toenames, worden vermeld in 4.4.2. respectievelijk 4.4.3.

Het is mogelijk dat voor geen van de genoemde groepen ouderen wetenschappelijke studies worden gevonden waarin effecten voor relevante uitkomstmaten worden gerapporteerd. In dat geval zal onder meer moeten worden geëxtrapoleerd op basis van biomedische literatuur die betrekking heeft op jongere volwassenen. Zie verder 4.4.3.

4.3.2. Studieontwerpen

Het zoeken naar studies waarin meta-analysen (van individuele patiënt data), subgroep analyses of resultaten van meta-regressie worden gerapporteerd met betrekking tot behandel­effect en interacties tussen behandel­effect en comorbiditeit en/of leeftijdscategorieën van ouderen, kan lonend zijn (Tri­kalinos, Segal and Boyd, 2014; Van de Glind et al., 2014). Bij ontbreken van subgroep analyses of resultaten van meta-regressies, wat vaak zal voorkomen, kan worden nagegaan of effecten voor een bepaalde uitkomstmaat in studies die algemene resultaten presenteren, variëren naar gelang de gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie of het percentage patiënten met de relevante comorbiditeit in elke studie.

Bij vragen over *interventies (om bijvoorbeeld therapieën of diagnostische strategieën¹² te evalueren)* wordt geadviseerd zich te beperken tot het zoeken naar (systematische reviews van) ge-

¹¹ Er wordt geen informatie over de sensitiviteit of specificiteit van de zoekstrategie vermeld.



randomiseerde klinische trials. Dit studieontwerp biedt in beginsel het grote voordeel van goede interne validiteit.¹³ Na inspectie van de karakteristieken van patiënten of populatie in de gevonden RCTs kan echter blijken dat de geïncludeerde studiegroepen niet of onvoldoende overeenkomen met de patiënten of populatie die in de uitgangsvraag zijn gedefinieerd. Er is dan sprake van (zeer) indirecte evidence vanwege de beperkte toepasbaarheid. In zo'n situatie kan worden overwogen ook naar (systematische reviews) van observationele studies te zoeken, omdat verwacht mag worden dat deze meer directe evidence opleveren. Daarbij hebben prospectieve cohortstudies de voorkeur omdat deze in beginsel een grotere interne validiteit hebben dan retrospectieve studies.

Bij uitgangsvragen met betrekking tot diagnostiek, althans voor zover het diagnostische accuratessestudies betreft, wordt geadviseerd in ieder geval case-control studies uit te sluiten, omdat dit type studies sowieso vertekening van de accuratesse-uitkomsten geeft (Whiting et al., 2011). Afhankelijk van het aantal studies dat wordt gevonden, kan worden ingeperkt tot systematische reviews, of studies waarin subgroep analyses en “age factors” worden gerapporteerd.

Studies over interventies

Combineren van goed uitgevoerde (systematische reviews van) RCTs en observationele studies, bij voorkeur prospectief cohort onderzoek, kan met het oog op interne validiteit en toepasbaarheid van studies met betrekking tot diverse categorieën ouderen toegevoegde waarde hebben, en hangt af van het belang van de uitgangsvraag zoals door de werkgroep vastgesteld in de voorbereidingsfase.

Diagnostische accuratesse studies

Focus bij voorkeur op systematische reviews over diagnostische testaccuratesse, of studies met subgroep analyses en “age factors”.

4.3.3. Samenvatten van studiekarakteristieken (“evidence tabel”)

Richtlijnen 2.0 adviseert om evidence tabellen in het Engels op te stellen, vanwege het delen van kennis. Een specifiek format wordt niet geadviseerd. In het kader van het ouderen proof maken van richtlijnen verdienen enkele onderdelen van een evidence tabel nadere toelichting.

Karakteristieken van patiënten

Geef naast de in- en exclusiecriteria, setting/land en de karakteristieken van de gehele studiegroep (o.a. leeftijd, sekse, etniciteit, ziektestatus, comorbiditeit, thuiswonend of verblijvend in het ziekenhuis) zo mogelijk de karakteristieken per subgroep (leeftijd, type comorbiditeit of multimorbiditeit of kwetsbaarheid) weer. Maak duidelijk of er deelname was van ouderen aan studies, en zo ja, of deze ouderen in de studies representatief waren voor welke categorie ouderen in de maatschappij.

¹² Bij een diagnostische strategie gaat het niet alleen om de resultaten van een test maar ook om de voor de patiënt relevante uitkomsten van een behandeling die volgt op een testuitslag (Schünemann et al., 2008). Evaluatie van een diagnostische strategie kan dan ook het beste plaatsvinden met behulp van een RCT.

¹³ Interne validiteit betreft de mate waarin de resultaten van een klinische studie (geen) vertekening tonen. Karakteristieken van een studie die de interne validiteit kunnen beïnvloeden betreffen onder andere de mate van overeenkomst tussen controlegroep en experimentele groep qua belangrijke variabelen die de uitkomsten kunnen beïnvloeden, of de mate van nauwkeurigheid van de gebruikte meetmethoden.



Geef aan of deze ouderen in de studies representatief waren voor welke categorie ouderen in de maatschappij. Omschrijf waarom wel/niet.

Uitkomstenmaten en effectgroottes

Vermeld alle gerapporteerde uitkomstmaten, inclusief die voor subgroepen. Maak duidelijk of de uitkomstmaten van ouderen in studies (effectiviteit, bijwerkingen) gescheiden werden gerapporteerd, zo ja, vermeld deze.

Vermeld achtergrondrisico in de controlegroep, absolute risicoreductie, relatieve risicoreductie met bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen, inclusief die voor subgroepen, en time-to-benefit.

Aanvullend commentaar

Vermeld hier onder meer aantal (percentage) uitvallers voor de experimentele en controlegroep, en de karakteristieken van de uitvallers. Speciale aandacht hierbij voor de vraag of de uitvallers meer dan proportioneel uit de subgroepen (ouderen, comorbiditeit etc.) afkomstig waren.

Voor klinische studies die behandeling van ziekten bestuderen die veel voorkomen bij ouderen moet nagegaan worden of deze studies ook de benodigde evidence voor ouderen leveren door na te gaan:

- of ouderen goed zijn vertegenwoordigd in de studies;
- of het een representatieve ouderenpopulatie betrof;
- of de resultaten (effectiviteit en toxiciteit) van interventies bij ouderen afzonderlijk vermeld worden.

4.3.4. Bepalen van de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat

In de GRADE-benadering is de kwaliteit van bewijs gedefinieerd als *de mate van zekerheid dat de schattingen van de grootte van een effect correct zijn*. Deze wordt gecategoriseerd in vier niveaus:

Hoge kwaliteit:	het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect;
Matige kwaliteit:	het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect, maar de mogelijkheid bestaat dat deze er substantieel van verschilt;
Lage kwaliteit:	het werkelijke effect verschilt wellicht substantieel van het geschatte effect;
Zeer lage kwaliteit:	het werkelijke effect verschilt waarschijnlijk substantieel van het geschatte effect.

Er zijn acht factoren die van invloed zijn op de kwaliteit van bewijs: beperkingen in opzet en uitvoering van studies, mate van consistentie van de in studies gevonden effecten, mate van toepasbaarheid van de studieresultaten, mate van nauwkeurigheid van de in studies gevonden effecten, de aanwezigheid van publicatiebias, de grootte van gevonden effecten, de aanwezigheid van doses-effect relaties, en de mate waarin plausibele versturende variabelen een gevonden effect juist zouden onderschatten (Schünemann et al., 2008).



Een van de belangrijkste thema's bij het bepalen van de kwaliteit van bewijs in verband met diverse categorieën ouderen is de toepasbaarheid van de evidence.

De mate van toepasbaarheid van de evidence kan voor elk van de groepen ouderen anders zijn, en ook voor de verschillende uitkomstmaten die in ogenschouw worden genomen. Het feit dat een bepaalde categorie ouderen in een of meer studies werd geïncludeerd, betekent nog niet dat de resultaten van die studies ook zonder meer toepasbaar zijn voor deze groep. Dat zal onder meer afhangen van het aantal personen uit een categorie ouderen dat werd geïncludeerd, en of een goede subgroep analyse werd verricht.

Niet alleen de mate van toepasbaarheid maar ook beperkingen in de uitvoering van studies kunnen speciale aandacht vergen in verband met ouderen. In klinische trials zullen oudere patiënten waarschijnlijk vaker dan jongere volwassenen tot de studie-uitvallers behoren. Onder meer vanwege cognitieve achteruitgang, het optreden van andere symptomatische condities of vanwege logistieke beperkingen om deelname aan de trial te continueren (Scott and Guyatt, 2010).

4.3.5. Bepalen van algehele kwaliteit van bewijs

De achtergrond van het begrip algehele kwaliteit van bewijs is dat in de GRADE-benadering de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat (bijv. mortaliteit, fracturen, kwaliteit van leven) wordt bepaald. Per uitkomstmaat kan de kwaliteit van bewijs dan ook verschillen. In de GRADE-benadering wordt ervan uitgegaan dat de algehele kwaliteit van bewijs niet hoger kan zijn dan het laagste niveau van de kwaliteit van bewijs voor een uitkomstmaat die als cruciaal wordt beschouwd (Guyatt et al., 2013).

Voor de verschillende categorieën ouderen kan de algehele kwaliteit van bewijs verschillen omdat:

- er verschillende uitkomstmaten kunnen worden gebruikt;
- het relatief belang van een uitkomstmaat kan verschillen; en
- de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat kan verschillen, onder meer vanwege indirect bewijs.

4.4. Formuleren van aanbevelingen

4.4.1. Bepalen van de sterkte van aanbevelingen

In de GRADE-benadering is de definitie van de sterkte van een aanbeveling gedefinieerd als de mate waarin we er voor de patiënten voor wie de aanbevelingen zijn bedoeld, op vertrouwen dat de gewenste effecten van een diagnostische strategie of therapie groter zijn dan de ongewenste effecten of vice versa (Andrews et al., 2013). Vier factoren worden gebruikt om de sterkte (sterk/zwak) en de richting (pro/contra) van een aanbeveling te bepalen. Dat zijn de algehele kwaliteit van bewijs, balans van gewenste en ongewenste effecten, waarden en voorkeuren van patiënten, en kosten of middelen. In het algemeen is een sterke aanbeveling waarschijnlijker als er sprake is van:

- matige of hoge algehele kwaliteit van bewijs (zie 4.2),
- het verschil tussen de gewenste effecten en de ongewenste effecten groter en zekerder is,



- er aantoonbaar niet of nauwelijks variatie is in de waarden en voorkeuren van patiënten, en
- de netto-baten relatief weinig kosten vergen (Andrews et al., 2013).

Verwacht mag worden dat voor de categorieën ouderen met (interfererende) comorbiditeit) of met multimorbiditeit, of voor kwetsbare ouderen merendeels geen sterke aanbevelingen kunnen worden geformuleerd. Een sterke aanbeveling ligt vooral dan in de rede wanneer voor een bepaalde optie het verschil tussen gewenste en ongewenste effecten groot is, de algehele kwaliteit van bewijs matig of hoog is, en er nauwelijks variabiliteit van waarden en voorkeuren van patiënten is. Conditionele aanbevelingen waarin de keuze voor de ene of de andere optie vooral bepaald wordt door waarden en voorkeuren zullen frequent geformuleerd worden.

4.4.2. Waarden en voorkeuren

Waarden en voorkeuren zijn een overkoepelend begrip dat perspectieven van patiënten, hun opvattingen, verwachtingen, en doelen met betrekking tot gezondheid en leven omvat. Deze waarden en voorkeuren verwijzen dus beide naar de processen die individuen volgen wanneer zij potentiële voordelen, nadelen, kosten, en ongemakken, zoals behandellast, van verschillende (diagnostische of therapeutische) interventies tegen elkaar afwegen (Andrews et al., 2013).

Het is vaak lastig te beoordelen hoeveel gewicht aan verschillende uitkomsten moet worden toegekend bij het afwegen hiervan, en verschillende mensen zullen vaak verschillende waarden hanteren. Degenen zoals richtlijnwerkgroepen, die oordelen namens anderen, staan sterker als zij evidence hebben ten aanzien van de waarden van degenen die een diagnostische procedure of therapeutische interventie ondergaan. Volgens MacLean et al. (2012) zou de standaardpraktijk moeten zijn om bij het maken van klinische richtlijnen een systematische review van waarden en voorkeuren van patiënten voor een specifiek onderwerp uit te voeren.

In de literatuur is zeker informatie te vinden over waarden en voorkeuren van ouderen die betrekking hebben op het afwegen van de voor- en nadelen van behandelopties. Uit onderzoek van Fried et al. (2011) komt bijvoorbeeld naar voren dat de bereidheid van ouderen om medicatie te gebruiken voor primaire preventie van cardiovasculaire incidenten relatief ongevoelig is voor de baten maar gevoeliger is voor negatieve effecten van therapie, en dat wat dit betreft de nodige variatie bestaat onder ouderen. 48% tot 69% was niet bereid of onzeker over het nemen van medicatie als deze gepaard zou gaan met vermoeidheid, misselijkheid of verward denken.¹⁴

Zoektermen in PubMed voor het opsporen van literatuur over waarden en voorkeuren (Guiding principles, 2012) kunnen zijn:

Patient Preference [MeSH] OR "Patient preference" OR "Patient preferences" OR Patient Participation [MeSH] OR Physician-Patient Relations [MeSH] OR "Shared decision-making" OR patient experienc*[tiab]

¹⁴ Dit onderzoek werd in de VS in drie centra voor senioren uitgevoerd. Een onderzoek naar de waarden en voorkeuren is mogelijk land- en cultuurgevoelig en niet altijd te extrapoleren naar de Nederlandse context.



4.4.3. Balans van gewenste en ongewenste effecten

Wanneer er helemaal geen wetenschappelijke studies voor een van de categorieën ouderen wordt gevonden resteert niets anders dan extrapolatie op basis van de biomedische literatuur over jongere volwassenen, wat dan wel expliciet in de richtlijn vermeld moet worden. Klinische expertise, biologische plausibiliteit, prognose, en waarden en voorkeuren van patiënten spelen daarbij een rol. Twee essentiële vragen die in verband met het extrapoleren gesteld moeten worden zijn:

- is er reden om te verwachten dat bij jongeren volwassenen gebleken *klinisch relevante* baten van een interventie anders zijn bij oudere volwassenen (al of niet met comorbiditeit, multimorbiditeit of fragiliteit)?
- zijn de nadelen van zo'n interventie vergelijkbaar tussen jongere en oudere volwassenen (al of niet met comorbiditeit, multimorbiditeit of fragiliteit)?

Een leidraad bij de afweging van de potentiële baten en nadelen van een interventie kan zijn om potentiële schade en behandellast zwaar te laten wegen in de afwegingen. Relatief grote onzekerheid over de grootte van nadelige effecten van een interventie, weerspiegeld in lage of zeer lage kwaliteit van bewijs, maakt dan een zwakke, *negatief geformuleerde* aanbeveling waarschijnlijker. De rationale hiervan is dat het risico op schade potentieel groter is bij oudere patiënten vanwege de frequentere aanwezigheid van multimorbiditeit en de behandeling daarvan, of van fragiliteit. Nadelen van een interventie kunnen bij oudere patiënten ook eerder gepaard gaan met een grotere behandellast en aantasting van hun draagkracht.

Bij het nagaan van de balans van gewenste en ongewenste effecten worden baten en risico's van interventies, geneesmiddeleninteracties, drug-disease interacties, behandellast, draagkracht van een patiënt, prognose (resterende levensverwachting, functionele status, jaren die met beperkingen worden doorgebracht, kwaliteit van leven) en waarden en voorkeuren (zie 4.4.) in oenschouw genomen.

Geneesmiddeleninteracties en drug-disease interacties

Deze interacties zijn met name van belang in het licht van interfererende comorbiditeit. Behandeling van de index-ziekte kan effect hebben op de comorbiditeit en vice versa. Raadpleging van Nederlandse richtlijnen waarin een comorbiditeit als index-aandoening behandeld wordt, is noodzakelijk om te beoordelen of een medicament voor behandeling van de comorbiditeit de symptomen van de index-ziekte verergert, gecontra-indiceerd is, alleen met groter voorzichtigheid kan worden toegepast, dan wel als veilig kan worden gekwalificeerd. Voor het effect van de behandeling van de index-ziekte op de comorbiditeit geldt dezelfde categorisering.

Baten en risico's van interventies: absolute effecten

Voor het nagaan van de balans van gewenste en ongewenste effecten dient te worden uitgegaan van absolute effecten. Wanneer in studies alleen relatieve effecten (relatieve risicoreducties of toenames) worden gepresenteerd, zal men een schatting moeten maken van het achtergrondrisico voor een of meer van de verschillende categorieën ouderen.¹⁵ Hierbij wordt de gebruikelijke aanname gedaan dat de relatieve risicoreductie constant is ongeacht het achtergrondrisico. Deze aanname geldt overigens niet voor ongewenste effecten. Voor het bepalen van het achter-

¹⁵ Relatieve risicoreducties vermenigvuldigd met het achtergrondrisico geven absolute risicoreducties.



grondrisico bij ouderen wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van predictieregels.¹⁶ Voor bijvoorbeeld het inzetten van een interventie met bloedverdunners bij ouderen met boezemfibrilleren kan een CHADS2-score berekend worden. Voor het risico op bloedingen als gevolg van het gebruik van bloedverdunners kan een HAS-BLED score worden berekend.¹⁷

Behandellast en draagkracht

De huidige strategieën voor management van meerdere co-existente chronische ziekten creëren een toenemende behandellast voor patiënten. Deze behandellast is aanleiding tot onvoldoende therapietrouw, verspilling van (financiële) middelen, en slechte uitkomsten. Het is dan ook van belang om van alternatieve interventies de relatieve behandellast vast te stellen, en voorts dat vooral de prioriteiten (welke condities in welke mate verbeteren met welke verwachte uitkomst) van de oudere patiënt met (interfererende) comorbiditeit, multimorbiditeit of kwetsbaarheid richting geven aan de balans van gewenste en ongewenste effecten (May et al., 2009).

Levensverwachting versus time-to-benefit

Bij het in ogenschouw nemen van de *levensverwachting* is van belang dat de 'time to benefit' van een interventie langer kan zijn dan de levensverwachting. Bij diabetes mellitus bijvoorbeeld zijn vele jaren van strikte glycemische controle nodig om de baten ervan te incasseren. Daar staan grotere risico's op hypoglykemie en polyfarmacie tegenover. Hetzelfde geldt voor screeningsprocedures zoals testen op PSA, mammografie, of colonoscopie: deze hoeven geen baten op te leveren, en zijn mogelijk schadelijk als de 'time to benefit' langer is dan de resterende levensverwachting, te meer omdat de kans op schade en de impact op de patiënt toenemen met de leeftijd en aanwezigheid van comorbiditeit/multimorbiditeit.

'Voorkeursgevoelige' afwegingen

Bij het opmaken van de balans spelen waarden en voorkeuren van patiënten een belangrijke rol. Onder andere als het 'voorkeursgevoelige' afwegingen betreft. Dat betreft scenario's waarin een therapie die één conditie kan verbeteren een negatief effect heeft op een andere conditie (bijvoorbeeld: corticosteroiden om COPD te behandelen kunnen osteoporose verergeren), of een therapie die lange termijn voordelen kan bieden, maar tegen de prijs van korte termijn nadelen (bijvoorbeeld medicamenten voor primaire of secundaire ziektepreventie met evidente bijwerkingen zoals statines, die het cardiovasculair risico verminderen maar spierzwakte en daardoor valincidenten kunnen veroorzaken).

In het geval van ouderen met (interfererende) comorbiditeit of multimorbiditeit, of van kwetsbare ouderen, zullen 'voorkeursgevoelige afwegingen' regelmatig gemaakt moeten worden en helpt het de effecten en neveneffecten zoveel mogelijk in getal en maat te presenteren.

¹⁶ Het percentage events in RCTs wordt door richtlijnwerkgroepen doorgaans gebruikt als schatting voor het achtergrondrisico. Probleem is echter dat deze RCTs veelal geen ouderen met comorbiditeit / multimorbiditeit includeren en dus een vertekend beeld van het achtergrondrisico kunnen geven. Population based studies kunnen, mits met een gering risico op bias uitgevoerd, een reëler beeld van het achtergrondrisico bij ouderen geven (Spencer et al., 2012).

¹⁷ Voor het zoeken naar predictieregels kunnen wordt de volgende zoekstrategie voor PubMed aanbevolen: Predict*[tiab] OR Predictive value of tests[mh] OR Scor*[tiab] OR Observ*[tiab] OR Observer variation[mh]]. Dit is een sensitief zoekfilter. Ingeperkt kan worden door voor de condities waarnaar wordt gezocht de term [Majr] (major topic) te gebruiken. Bijvoorbeeld atrial fibrillation [Majr] of stroke [Majr] (Geersing et al., 2012).



4.4.4. Kosten

Kostenaspecten hebben een systematische rol bij richtlijnontwikkeling. Bij iedere uitgangsvraag wordt gekeken naar bestaande literatuur over kosteneffectiviteit. In principe heeft het alternatief met de gunstigste kosteneffectiviteit de voorkeur. De meest frequent gebruikte technieken voor economische evaluatie in de gezondheidszorg zijn kosteneffectiviteits- en kostenutiliteitsanalyses¹⁸. Voor gebieden waar geen kosteneffectiviteitsstudies beschikbaar zijn, wordt bij de aanbeveling een overzicht gegeven van kosten en opbrengsten, op basis van gegevens die voor handen zijn. Deze overwegingen kunnen gebruikt worden bij afwegingen in het kader van het macrobudget en/of bij het eventueel uitvoeren van een budget-impactanalyse (BIA). BIA wordt geadviseerd bij aanbevelingen met grote financiële of organisatorische impact en maakt budgetverschuivingen inzichtelijk, wat belangrijk is in het kader van implementatie.

Uit recente ervaringen met het gebruik van kosteneffectiviteitsstudies in richtlijnen blijkt dat kosteneffectiviteitsgegevens regelmatig niet beschikbaar zijn of de kwaliteit van de studies zeer beperkt is (REF Adviesrapport Koploperproject). Dit zal zeker ook voor ouderen gelden. *In deze gevallen lijkt het op algemeen niveau beschrijven van kostenoverwegingen een goed alternatief.* Wanneer de gegevens op het gebied van de kosten(effectiviteit) in kaart zijn gebracht, dient er vervolgens nog een afweging te worden gemaakt welk alternatief zal worden aanbevolen. In het geval van ouderen met (interfererende) comorbiditeit of multimorbiditeit, of van kwetsbare ouderen dienen hierbij enkele specifieke afwegingen worden gemaakt:

Patiëntenpopulatie

De kosteneffectiviteit van een medische interventie hangt veelal af van de kenmerken van de patiënt (leeftijd, gezondheidstoestand, consumptiepatroon, andere ziekten). Vaak zijn dan ook de kosteneffectiviteitsmodellen gebaseerd op een zeer specifieke patiëntenpopulatie. Dit maakt uitspraken over de kosteneffectiviteit van een medische interventie vaak onmogelijk voor specifieke patiëntengroepen, zoals (kwetsbare) ouderen.

Het is bijvoorbeeld van belang dat een behandeling bij ouderen over het algemeen meer tijd vergt dan bij jongere patiënten, bij wie aspecten als verminderde cognitieve functie, verminderde mobiliteit en afgenomen functionaliteit een rol spelen. Bij eenvoudige interventies zullen er in het algemeen ook meer complicaties en meer bijwerkingen bij ouderen optreden, waardoor kosten gegevens niet gemakkelijk geëxtrapoleerd kunnen worden. Bij het in kaart brengen van kosten, moet rekening gehouden worden met al deze aspecten en uitgelegd worden hoe er in deze specifieke module mee is omgegaan.

Van belang is om bij ouderen ook andere aspecten mee te nemen, die grote invloed hebben op de kosten. Overwegingen die niet bij altijd bij andere patiëntengroepen zullen spelen zijn: zorgaspecten zoals institutionalisatie, vormen van thuiszorg, informele zorg door mantelzorgers. Participatie in het arbeidsproces speelt nauwelijks een rol, maar wel weer voor de informele zorgverleners.

¹⁸ Volgens het gangbare gezondheidseconomisch spraakgebruik kan bij het berekenen van een kosteneffectiviteitsverhouding de opbrengst van de zorgvoorziening in uiteenlopende effectiviteitsmaten worden uitgedrukt: gewonnen levensjaren, klachtenvrije dagen, millimeters Hg bloeddrukverlaging etc. Bij het berekenen van een kostenutiliteitsverhouding worden specifieke eisen gesteld aan de uitkomstmaat: hij moet toepasbaar zijn op de gehele gezondheidszorg en de waarde representeren die aan het totaal van alle gezondheidseffecten van een voorziening wordt toegekend. Een veel gebruikte uitkomstmaat is het Quality Adjusted Life Year (QALY). (Bron: JND de Neeling. Kostenutiliteitsanalyse. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003)



Maatschappelijke waardering van QALY

Een beter gebruik van kosteneffectiviteitsinformatie bij beslissingen over nieuwe medische technologie vergt allereerst beleidsmatige keuzes over de te hanteren drempelwaarden voor de maatschappelijk aanvaardbare kosten per QALY. Het is onduidelijk wat een maatschappelijk aanvaardbare prijs is voor een QALY. Bovendien zijn er sterke aanwijzingen dat de maatschappelijke bereidheid om te betalen voor een QALY afhangt van de ernst van de aandoening en van de kenmerken van de patiënt. Zo is bij acute levensbedreigende ziekten de bereidheid om te betalen voor een extra QALY veel groter dan bij preventieve zorg en voor jonge patiënten groter dan voor de oudere patiënt. Ook te kortere 'terugverdientijd' voor ouderen is van belang. Bij veel medische interventies is het waarschijnlijk dat de kosten per QALY met de leeftijd zullen toenemen omdat de periode waarin de baten (gezondheidswinst) vallen korter is dan bij jongere patiënten. Dit pleit voor politieke keuzes over de maatschappelijke waardering van QALYs.

Toekomstige kosten en baten

Een methodologisch knelpunt bij zowel kosteneffectiviteitsanalyses als BIA is het al dan niet opnemen van toekomstige kosten en baten. In de gezondheidseconomie is het gangbaar om relevante toekomstige kosten en baten in de analyse te betrekken, maar de scheidslijn tussen relevante en niet-relevante kosten en baten blijken bij ouderen vaak lastig te onderscheiden. Juist de indirecte kosten en effecten kunnen in de praktijk echter een behoorlijke budget-impact hebben, maar zijn vaak (uit noodzaak) gebaseerd op onzekere aannames. Het verdient dan ook aanbeveling om hier zorgvuldig mee om te gaan.¹⁹ Zie ter illustratie hieronder een voorbeeld van de BIA bij de richtlijn dementie.

¹⁹ Het gaat hier om indirecte kosten *binnen* de gezondheidszorg. Deze betreffen de medische kosten die zich kunnen voordoen in gewonnen levensjaren.



Bij patiënten met dementie treden regelmatig neuropsychiatrische symptomen op. Antipsychotica kunnen helpen om deze symptomen te verminderen. Uit onderzoek blijkt echter dat antipsychotica het risico op CVA's en op sterfte vergroten. In de richtlijn 'Dementie' wordt daarom aanbevolen om terughoudend te zijn met het voorschrijven van antipsychotica bij patiënten met dementie.

Het naleven van deze aanbeveling uit de richtlijn 'Dementie' zal naar verwachting resulteren in het voorkomen van een aantal CVA's. Er is daarom minder CVA-zorg nodig en dit zal leiden tot een kostenbesparing. Het naleven van de aanbeveling zal daarnaast ook resulteren in het voorkomen van een aantal sterfgevallen. De zorg voor patiënten met dementie is duur. Het langer leven van de patiënten die anders voortijdig zouden zijn overleden, zal daarom leiden tot een kostenstijging.

Men ziet dus dat vermeden sterfte juist een negatief effect kan hebben op het budget. De richtlijnwerkgroep heeft in dit geval besloten dat de indirecte kosten van vermeden sterfte geen rol zouden moeten krijgen in de BIA. De vraag is of de richtlijnwerkgroep tot dit zelfde besluit zou zijn gekomen indien de vermeden sterfte juist een kostenbesparing zou hebben opgeleverd.

4.4.5. Aanbevelingen specifiek maken voor ouderen: een voorbeeld

Een belangrijke vraag is hoe aanbevelingen voor volwassenen in een algemene richtlijn specifieker kunnen worden gemaakt. Specifieker met het oog op de verschillende categorieën ouderen. Het eerste aspect waarnaar moet worden gekeken betreft de sterkte van een aanbeveling.

Voor patiënten is de implicatie van een sterke, positieve aanbeveling: vrijwel iedereen wenst de aanbevolen therapie, en weinigen wensen die niet, en van een zwakke of conditionele, positieve aanbeveling: de meerderheid wenst de aanbevolen therapie, maar velen wensen die niet. Voor de clinicus betekent een zwakke of conditionele aanbeveling dat hij bereid moet zijn de patiënt te helpen bij het nemen van een beslissing conform diens waarden en voorkeuren, en daarbij liefst keuzehulpen gebruikt (Andrews et al., 2013).

Het tweede aspect is dat bij zwakke of conditionele aanbevelingen duidelijk de voordelen en de nadelen van de verschillende opties en de respectievelijke behandellast ervan worden weergegeven, en de waarden en voorkeuren die bij de verschillende opties een rol spelen, worden benoemd. *Indien er keuzehulpen beschikbaar zijn die geschikt zijn voor de oudere doelgroep, dienen deze bij voorkeur te worden vermeld.* Een voorbeeld van een keuzehulp voor het al dan niet gebruiken van medicatie (bisfosfonaten) i.v.m. osteoporose is in bijlage 'keuzehulp' opgenomen.

Met een voorbeeld zullen we illustreren hoe een aanbeveling specifiek gemaakt kan worden, en welke overwegingen en afwegingen daarbij een rol spelen. Deze overwegingen en afwegingen

betreffen naast de gewenste en ongewenste effecten, behandellast, wat een patiënt aan behandellast aan kan, prognose en waarden en voorkeuren, ook mogelijke geneesmiddeleninteracties.

Hypothetisch voorbeeld

Uitgangspunt is een sterke aanbeveling voor postmenopauzale vrouwen jonger dan 65 jaar met osteoporose om een bisfosfonaat te gebruiken. Aangenomen wordt dat deze aanbeveling berust op hoge algehele kwaliteit van bewijs voor preventie van belangrijke osteoporotische fracturen.

Uitgangsvraag

Dient een kwetsbare oudere met postmenopauzale osteoporose een bisfosfonaat te gebruiken?

Algehele kwaliteit van bewijs

Matig i.v.m. afwaarderen vanwege indirect bewijs.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Behandellast

Bij veel kwetsbare ouderen zal sprake zijn van polyfarmacie. Bij het voorschrijven van medicatie in verband met osteoporose bestaat een aanzienlijk risico op gebrekkige therapietrouw en onvoldoende effectiviteit van de medicatie.

Geneesmiddeleninteractie

Belangrijke interacties zijn die van oraal ingenomen bisfosfonaten met orale zuurremmers en met anticoagulantia.

Geneesmiddelen met negatief effect op botmetabolisme

Diverse diuretica en antidepressiva (TCAs en SSRIs), hebben een negatief effect op de botdichtheid en verhogen de kans op fracturen.

Grootte van gewenst effect (vermindering fractuurrisico)

Bisfosfonaten zoals alendronaat geven een reductie van het relatief risico op heup- en wervel-fracturen van heup en wervelkolom met circa 50% in 2 jaar tijd (tabel).

TABLE 4. Pooled RR reduction and number needed to treat for all estimates of morphometric vertebral and nonvertebral fractures

Study population	Risk of fracture without treatment over 2 yr (%)	Absolute risk reduction in fractures with treatment	Number needed to treat to prevent one fracture (95% CI)
Morphometric vertebral fracture			
Low risk	0.12	0.0006	1790 (1507, 2455)
High risk	2.88	0.014	72 (61, 99)
Nonvertebral fractures			
High risk	8.65	0.042	24 (19, 37)
Hip fractures			
High risk	0.86	0.004	237 (188, 375)

Using pooled RR of 0.52 for vertebral fractures and 0.51 for non-vertebral and hip fractures.

Bron tabel 4: Cranney et al., 2002.



Wanneer voor een hoogrisicogroep de kans op een serieuze osteoporotische wervelfractuur 3% is in een periode van 2 jaar, is er met gebruik van alendronaat een absolute risicoreductie van 1,4% te realiseren. Dit correspondeert met een number needed to treat (NNT) van 72.

Er kan overigens gebruik gemaakt worden van de FRAX score voor de inschatting van het 10-jaarsrisico op een fractuur.

Grootte van ongewenste effecten

De gecombineerde schatting van het relatieve risico voor het staken van de medicatie in verband met gastro-intestinale klachten bij gebruik van tenminste 5 mg alendronaat dagelijks is 1.03 (95% BI: 0.81–1.30), en de gecombineerde schatting van het relatieve risico voor gastro-intestinale klachten bij voortzetting van de medicatie is 1.03 (95% BI: 0.98 – 1.07). Deze resultaten zijn wellicht niet direct toepasbaar voor ouderen met comorbiditeit, multimorbiditeit of kwetsbaarheid omdat deelnemers aan trials doorgaans gezonder zijn en minder comorbiditeit hebben.

Prognose

Afhankelijk van de scores met behulp van een meetinstrument dat leeftijd, sekse, lichaamsgewicht, mate van comorbiditeit en functionele status combineert kan de levensverwachting worden geprognoseerd (zie bijlage voorbeeld prognose 4-jaars mortaliteit; zie ook: www.e prognosis.com). Voor een vrouw van 75 jaar, met een BMI < 25 kg/m², diabetes mellitus type 2, hartfalen en beperkingen zoals niet meer dan een paar honderd meter kunnen lopen, is het risico op sterfte binnen 4 jaar 28%. Zou er daarnaast ook sprake zijn van beperkingen voor wassen of baden, dan neemt dit risico toe tot 44%.

Bij een sterftekans van 44% binnen 4 jaar tijd is realisatie van een relevante reductie op fracturen niet of nauwelijks te verwachten.

Waarden en voorkeuren

Een onderzoek met behulp van een discreet keuzemodel onder personen met osteoporose (n=257; gemiddelde leeftijd 67 jaar; 83% vrouwen) naar patiëntenpreferenties voor medicatie vanwege osteoporose concludeerde dat patiënten met osteoporose een voorkeur hebben voor zesmaandelijks subcutane injecties en maandelijks een tablet, en een hekel hebben aan gastro-intestinale bijwerkingen. Tegelijkertijd bleek er voor vrijwel alle attributen (mate van effectiviteit, mogelijke bijwerkingen, toedieningswijze, toedieningsfrequentie en kosten) behalve de toedieningswijze variatie in voorkeuren te bestaan (Hiligsmann et al., 2014).

Er bestaat een goede keuzehulp hoewel die niet specifiek voor de doelgroep ouderen is gemaakt: <http://osteoporosisdecisionaid.mayoclinic.org/index.php/site/index>.

Kosten

Een in negen Europese landen uitgevoerde kosteneffectiviteitsanalyse van alendronaat bij osteoporotische vrouwen van gemiddeld 70 jaar oud met T-score van -2.4 concludeert dat de kosteneffectiviteit afhankelijk is van de setting (land) drempelwaarde voor aanvaardbare kosten per quality (Ström et al., 2007). Nederland behoorde niet tot de negen Europese landen. Bij een discontopercentage van 3 variëren de kosten per QALY van “kostenbesparend” (Noorwegen/Zweden) tot €15,489 (Frankrijk) voor vrouwen met een eerdere wervelfractuur. Voor vrouwen zonder eerdere wervelfractuur varieerden de kosten per QALY van “kostenbesparend”



(Noorwegen/Zweden) tot €39,712 (Italië). De toepasbaarheid van deze uitkomsten voor de Nederlandse setting & voor kwetsbare ouderen is onduidelijk.

Aanbevelingen

Gegeven de geringe absolute risicoreductie bij gebruik van alendronaat de eerste jaren wordt voor een kwetsbare oudere met osteoporose en een levensverwachting van minder dan twee tot vier jaar wordt een bisfosfonaat niet aanbevolen. Ondersteuning bij het continueren van supplementie met calcium en vitamine D wordt aangeraden; dieetadviezen kunnen hierbij van belang zijn.

Voor een kwetsbare ouderen met osteoporose en een levensverwachting van 4 jaar of meer kan bisfosfonaat worden overwogen wanneer waarden als zo lang mogelijk onafhankelijk / zelfstandig blijven sterk op de voorgrond staan, en bijwerkingen minder van belang worden geacht. Wanneer vermijden van bijwerkingen een belangrijke waarde is, wordt continueren van supplementie met calcium en vitamine D aangeraden. Dieetadviezen kunnen hierbij van belang zijn.

4.5. Implementatie van aanbevelingen

Gedurende het gehele proces van richtlijnontwikkeling moet worden nagedacht over implementatie. Behalve het zo goed mogelijk in kaart brengen van barrières betekent dat ook de juiste organisaties betrekken bij de ontwikkeling van de richtlijn, en de aanbevelingen zo formuleren dat het de implementatie gemakkelijker maakt. Organisaties die betrokken moeten worden zijn de organisaties die de zorg moeten leveren. Hierbij zijn zowel zorgverleners betrokken die zich specifiek met ouderenzorg bezig houden als zorgverleners die meer algemene zorg verlenen, maar ook zorg voor ouderen, Verder moeten organisaties worden betrokken die de zorg financieren en faciliteren. Al deze organisaties kunnen meedenken over knelpunten, de oplossingsrichting in de vorm van een aanbeveling en wat er nodig is om die aanbeveling daadwerkelijk te implementeren. Patiëntenorganisaties kunnen op dezelfde wijze meedenken vanuit patiëntenperspectief.

Bij het in kaart brengen van barrières gaat het zowel om barrières in de verschillende echelons in de zorg: de zorgverlener, de organisatie waarin zorg wordt verleend, en het gezondheidszorgsysteem, als om barrières op het niveau van de patiënt. Denk bij de laatste bijvoorbeeld aan onvoldoende gezondheidsvaardigheden ('health literacy') door onvoldoende beheersing van de taal (Twickler e.a.; Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153: A250) of onvoldoende getalbegrip. Verder kan er ook een andere waardering van gezondheid een rol spelen. Aanbevelingen die daar onvoldoende rekening mee houden, zullen nauwelijks te implementeren zijn.

Bij het formuleren van een aanbeveling specifiek voor ouderen dient steeds te worden stilgestaan bij de vraag welke specifieke barrières er kunnen zijn, en hoe deze kunnen worden geslecht. Dit kan bijvoorbeeld onder de noemer 'implementatieoverwegingen' voor of na een specifieke aanbeveling, of zo nodig in een apart hoofdstuk.



Onderstaande tabel biedt een algemeen raamwerk voor het inventariseren van mogelijke barrières.

Tabel. Voorbeelden van knelpunten op het niveau van professional, organisatie en systeem	
Niveau knelpunt	Knelpunt
Zorgverlener	<p>Onvoldoende motivatie om aanbeveling op te volgen, omdat men specifieke zorg voor ouderen niet nodig vindt</p> <p>Onvoldoende kennis van ouderen om de aanbeveling op te volgen</p> <p>Te groot tijdsbeslag om de aanbeveling op te volgen</p>
Organisatie	<p>Onvoldoende kennis inhoud nieuwe richtlijn om organisatie op gewenste wijze aan te passen</p> <p>Onvoldoende faciliteiten, financiën of personeel om richtlijn op te volgen</p> <p>Onvoldoende samenwerking tussen disciplines</p> <p>Verantwoordelijkheidsprobleem</p> <p>Logistieke organisatie</p> <p>Taakherschikking/taakverschuiving</p>
Systeem	<p>Financieel</p> <p>Onvoldoende opleiding op het gebied van ouderengeneeskunde</p> <p>Geen tarieven medebehandeling, niet behandelen</p> <p>Peer group barrières</p>
Patiënt	<p>Fysieke beperkingen</p> <p>Cognitieve beperkingen</p> <p>Mobiliteitsstoornissen</p> <p>Andere gezondheidsbeleving</p>

Met een hypothetisch voorbeeld kan het toepassen van dit algemene raamwerk worden geïllustreerd. In dit voorbeeld is het vertrekpunt een aanbeveling waarin verschillende opties voor behandeling worden geadviseerd, een situatie die frequent bij ouderen zal voorkomen, onder andere vanwege variabiliteit in waarden en voorkeuren van de verschillende categorieën oudere patiënten.



Voorbeeld: vermindering van depressieve klachten bij ouderen met type 2 diabetes kan bewerkstelligd worden met medicatie maar ook met specifieke beweegprogramma's. Voor patiënten die de risico's van medicatie willen beperken, bijvoorbeeld omdat er bij hen al sprake is van polyfarmacie, kan de niet-medicamenteuze optie aantrekkelijk zijn.

Op verschillende niveaus kunnen zich nu barrières manifesteren bij het toepassen van de aanbeveling voor het volgen van een beweegprogramma:

- Niveau zorgverlener: vooraannames ten aanzien van ervaringen bij een enkele oudere die geëxtrapoleerd worden naar een volgende patiënt waardoor de keuze al voor de patiënt gemaakt wordt.
- Niveau organisatie: door tijdgebrek van de zijde van de zorgverlener is er te weinig ruimte om de pro's en contra's van de beide opties te bespreken.
- Niveau gezondheidszorgsysteem: afwezigheid van centra die beweegprogramma's voor ouderen organiseren in de directe woonomgeving van de patiënt, of afwezigheid van specifiek getrainde fysiotherapeuten kunnen een barrière vormen om de niet-medicamenteuze optie toe te passen
- Niveau patiënt: slechthorendheid bij oudere patiënten beperkt de mogelijkheden in groepstherapie.

Mogelijke interventies om de gesignaleerde barrières te slechten of in ieder geval te beperken:

Niveau zorgverleners:

Verspreiden van aanbevelingen uit relevante richtlijnen naar maatschappen en vakgroepen als ook het organiseren van 'klinische lessen', te geven door medisch specialisten die betrokken waren bij een richtlijnwerkgroep waarin aanbevelingen specifiek voor ouderen werden opgesteld, kunnen wellicht helpen om kennislacunes te verminderen en vooringenomenheid te beperken.

Niveau organisatie:

Het betrekken bij de behandeling van een geriater/internist ouderengeneeskunde voor het bespreken van de voor deze oudere patiënt meest passende optie kan helpen.

Niveau systeem:

Meer tijd voor en vergoeding van consulten bij ouderen door zorgverzekeraars kunnen deze barrière wellicht beperken.

Het ontplooiën van (lokale) initiatieven van ouderenorganisaties en/of beroepsorganisaties om faciliteiten voor beweegprogramma's te scheppen kan daarbij wellicht helpen.

Niveau patiënt:

Individuele in plaats van groepstherapie kan mogelijk uitkomst bieden.

5. Identificeren van mogelijke kennislacunes

Waarschijnlijk zal voor menige uitgangsvraag die betrekking heeft op de verschillende categorieën ouderen een kennislacune worden gesignaleerd. Niet alleen omdat ouderen in klinische trials ondervertegenwoordigd zijn, maar ook omdat die trials veelal niet de eindpunten evalueren die juist voor ouderen van belang zijn (Hurria et al., 2014). De door de Regieraad Kwaliteit van Zorg opgestelde richtlijn voor richtlijnen beveelt aan om de gesignaleerde kennislacunes te prioriteren met het doel informatie aan te leveren voor 'de' onderzoeksagenda.

Voor het identificeren van 'goede' kennislacunes beveelt de HARING-tool Kennislacunes in richtlijnen (IQ Healthcare, 2013) de volgende criteria aan:



- De lacune betreft een belangrijke klinische vraag (ziektelast, ziekteverzuim, kosten, belasting familieleden). Ja/nee;
- Opvullen van de lacune heeft gevolgen voor de richtlijn. De aanbevelingen in de richtlijn kunnen inhoudelijk veranderen of een zwakke aanbeveling kan een sterke aanbeveling worden (of andersom). Ja/nee;
- Beantwoording van de vraag verbetert in potentie de kwaliteit van zorg en/of de patiënt-uitkomsten (bijvoorbeeld kwaliteit van leven). Ja/nee;
- De lacune is te onderzoeken en het beoogde onderzoek is haalbaar, dat wil zeggen dat het een reële kans van slagen heeft in de huidige onderzoekspraktijk en -infrastructuur. Denk hierbij niet alleen aan de kosten maar ook aan ethische aspecten. Ja/nee.

Het vierde criterium is voor wetenschappelijk (biomedisch) onderzoek naar (kwetsbare) ouderen te strikt, aangezien de kosten hoger liggen vanwege de heterogeniteit en beperkte mobiliteit van ouderen. Tevens kunnen ethische aspecten bij de inclusie van ouderen met cognitieve problemen de inclusie belemmeren. Een “Multidisciplinaire Leidraad Ouderen in wetenschappelijk onderzoek” beoogt handvatten te geven om ook onderzoek in deze populatie beter haalbaar te maken.

Geadviseerd wordt in de richtlijn de kennislacunes met betrekking tot jongere volwassenen en (kwetsbare) ouderen afzonderlijk te vermelden en te prioriteren.



Literatuur

- Andrews, Jeffrey C. et al. (2013). GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength *Journal of Clinical Epidemiology*, Volume 66, Issue 7, 726 – 735.
- Bibas L, Levi M, Bendayan M, Mullie L, Forman DE, Afilalo J (2014). Therapeutic interventions for frail elderly patients: part I. Published randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 57(2):134-43.
- Boyd, CM, Fortin, M (2010). Future of Multimorbidity Research: How Should Understanding of Multimorbidity Inform Health System Design? *Public Health Reviews*, Vol. 32, No 2, 451-474.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K (2013). Frailty in elderly people. *Lancet* 381 (9868): 752-62.
- Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group (2002). Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev.* 23(4):508-16.
- Fried TR, Tinetti ME, Towle V, O'Leary JR, Iannone L (2011). Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. *Arch Intern Med.* 23;171(10):923-8.
- Geersing GJ, Bouwmeester W, Zuithoff P, Spijker R, Leeflang M, Moons KG. Search filters for finding prognostic and diagnostic prediction studies in Medline to enhance systematic reviews. *PLoS One.* 2012;7(2):e32844.
- Gibson PG, McDonald VM, Marks GB (2010). Asthma in older adults. *Lancet* 376, 803—813.
- Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity (2012). *J Am Geriatr Soc.* 60(10):E1-E25.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ (2011). GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 64(4):395-400.
- Guyatt G et al. (2013). GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013 Feb;66(2):151-7.
- Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, Young J (2014). The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol.* 2014 Nov 17.
- Hiligsmann M, Dellaert BG, Dirksen CD, van der Weijden T, Goemaere S, Reginster JY, Watson V, Boonen A (2014). Patients' preferences for osteoporosis drug treatment: a discrete-choice experiment. *Arthritis Res Ther.* 31;16(1):R36.



Hurria A, Dale W, Mooney M, Rowland JH, Ballman KV, Cohen HJ, Muss HB, Schilsky RL, Ferrell B, Extermann M, Schmader KE, Mohile SG (2014). Cancer and Aging Research Group. Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations. *J Clin Oncol.* 32: 2587-94.

IKNL. Richtlijn Colorectaal Carcinoom 2014.

IQ Healthcare (2013).

<http://www.ha-ring.nl/download/pages/Tool%20Kennislacunes%20in%20richtlijnen.pdf>

Lee SJ, Lindquist K, Segal MR et al. (2006). Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA* 295:801–808.

Lutomski, Jennifer E., Maria A.E. Baars, Han Boter, Bianca M. Buurman, Wendy P.J. den Elzen, Aaltje P.D. Jansen, et al. (2014). Kwetsbaarheid, dagelijkse beperkingen en ziektelast Samenhang met kwaliteit van leven en zorggebruik bij ouderen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 158:A7297

MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, McLeod S, Bhatnagar N, Guyatt GH; American College of Chest Physicians (2012). Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 141(2 Suppl):e1S-23S.

Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, Meinow B, Fratiglioni L (2011). Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* Sep;10(4):430-9.

May C, Montori VM, Mair FS. We need minimally disruptive medicine. *BMJ.* 2009 Aug 11;339:b2803.

Medisch specialistische richtlijnen 2.0.

McMurdo ME, Roberts H, Parker S, Wyatt N, May H, Goodman C, Jackson S, Gladman J, O'Mahony S, Ali K, Dickinson E, Edison P, Dyer C; Age and Ageing Specialty Group, NIHR, Comprehensive Clinical Research Network (2011). Improving recruitment of older people to research through good practice. *Age Ageing.* 40(6):659-65.

NVKG. Richtlijn CGA, 2010.

Regieraad Kwaliteit van Zorg. Richtlijn voor richtlijnen, 2012.

Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH; GRADE Working Group (2008). Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 336(7653):1106-10.

Scott IA, Guyatt GH (2010). Cautionary tales in the interpretation of clinical studies involving older persons. *Arch Intern Med.* 170(7):587-95.



- Spencer FA, Iorio A, You J, Murad MH, Schönemann HJ, Vandvik PO, Crowther MA, Pottie K, Lang ES, Meerpohl JJ, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Guyatt GH (2012). Uncertainties in baseline risk estimates and confidence in treatment effects. *BMJ*. 14;345:e7401.
- Ström O, Borgström F, Sen SS, Boonen S, Haentjens P, Johnell O, Kanis JA (2007). Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries--an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporos Int*. 18(8):1047-61.
- Trikalinos TA, Segal JB, Boyd CM (2014). Addressing multimorbidity in evidence integration and synthesis. *J Gen Intern Med*. 29(4):661-9.
- Twickler e.a. (2009). Laaggeletterdheid en beperkte gezondheidsvaardigheden vragen om een antwoord in de zorg. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2009;153:A250
- Uhlig et al. (2014). A Framework for Crafting Clinical Practice Guidelines that are Relevant to the Care and Management of People with Multimorbidity. *J Gen Intern Med* 29(4):670-9.
- Van de Glind EM, van Munster BC, Spijker R, Scholten RJ, Hooft L (2012). Search filters to identify geriatric medicine in Medline. *J Am Med Inform Assoc*. 19(3):468-72.
- Van de Glind EM, Rhodius-Meester HF, Reitsma JB, Hooft L, van Munster BC (2014). Reviews of individual patient data (IPD) are useful for geriatrics: an overview of available IPD reviews. *J Am Geriatr Soc*. 62(6):1133-8.
- Van der Weijden T, Sanders-van Lennep A (2012). Keuzehulpen voor de patiënt. *Huisarts Wet*; 55 (11: 516-21.
- Watts G. Why the exclusion of older people from clinical research must stop (2012). *BMJ*. 21;344:e3445.



Bijlage 1. Geriatrie zoekfilter

Elderly [tiab] OR community-dwelling [tiab] OR geriatric [tiab] OR “mini-mental state” [tiab] OR
alzheimer [tiab] OR alzheimer’s [tiab] OR alzheimers [tiab] OR mmse [tiab] OR caregivers [tiab]
OR falls [tiab] OR Adl [tiab] OR Frailty [tiab] OR Gds [tiab] OR Ageing [tiab] OR “hip fractures “
[tiab] OR elders [tiab] OR Frail [tiab] OR Mci [tiab] OR Demented [tiab] OR Psychogeriatrics
[tiab] OR “cognitive impairment” [tiab] OR “postmenopausal women” [tiab] OR comorbidities
[tiab] OR dementia [tiab] OR aging [tiab] OR older [tiab] OR “daily living” [tiab] OR “cognitive
decline” [tiab] OR “cognitive impairment” [tiab] OR residents [tiab] OR “cognitive functioning”
OR “old people” [tiab] OR nursing homes [mh] OR Geriatric assessment [mh] OR aging [mh] OR
frail elderly [mh] OR Alzheimer disease [mh] OR homes for the aged [mh] OR cognition disor-
ders
[mh] OR dementia [mh] OR Activities of daily living [mh] OR aged, 80 and over [mh]

No. 1: Sensitive search filter (Se=94,8%, Sp= 88,7%)

Elderly [tiab] OR community-dwelling [tiab] OR geriatric [tiab] OR “mini-mental state” [tiab] OR
alzheimer [tiab] OR alzheimer’s [tiab] OR alzheimers [tiab] OR mmse [tiab] OR caregivers [tiab]
OR falls [tiab] OR Adl [tiab] OR Frailty [tiab] OR Gds [tiab] OR Ageing [tiab] OR elders [tiab]
OR Frail [tiab] OR Mci [tiab] OR Demented [tiab] OR Psychogeriatrics [tiab] OR “cognitive
impairment” [tiab] OR “postmenopausal women” [tiab] OR Comorbidities [tiab] OR geriatric
assessment [mh] OR Nursing homes [mh] OR frail elderly [mh] OR alzheimer
disease/epidemiology [mh] OR cognition disorders/diagnosis [mh] OR cognition
disorders/epidemiology [mh] OR homes for the aged [mh]

No. 2: Specific search filter (Se=75,3%, Sp=96,0%)



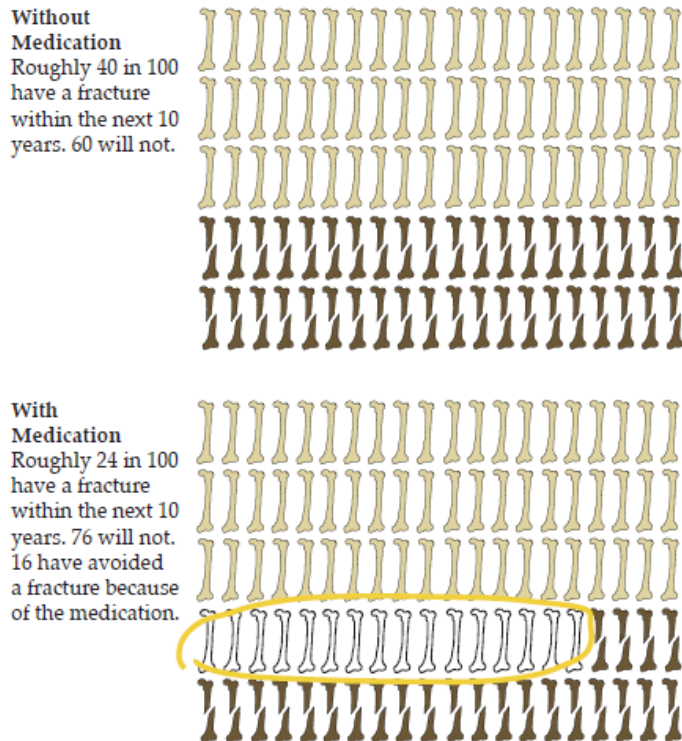
Bijlage 2. Voorbeeld prognose 4-jaars mortaliteit

Box. Four-Year Mortality Index for Older Adults	
1. Age _____	60-64: 1 point 65-69: 2 points 70-74: 3 points 75-79: 4 points 80-84: 5 points ≥85: 7 points
2. Sex (Male/Female)	Male: 2 points
3. a. Weight: _____ b. Height: _____	BMI <25: 1 point
$703 \times (\text{weight in pounds} / \text{height in inches}^2)$ BMI = _____	
4. Has a doctor ever told you that you have diabetes or high blood sugar? (Y/N)	Diabetes: 1 point
5. Has a doctor told you that you have cancer or a malignant tumor, excluding minor skin cancers? (Y/N)	Cancer: 2 points
6. Do you have a chronic lung disease that limits your usual activities or makes you need oxygen at home? (Y/N)	Lung Disease: 2 points
7. Has a doctor told you that you have congestive heart failure? (Y/N)	Heart Failure: 2 points
8. Have you smoked cigarettes in the past week? (Y/N)	Smoke: 2 points
9. Because of a health or memory problem do you have any difficulty with bathing or showering? (Y/N)	Bathing: 2 points
10. Because of a health or memory problem, do you have any difficulty with managing your money—such as paying your bills and keeping track of expenses? (Y/N)	Finances: 2 points
11. Because of a health problem do you have any difficulty with walking several blocks? (Y/N)	Walking: 2 points
12. Because of a health problem do you have any difficulty with pulling or pushing large objects like a living room chair? (Y/N)	Push or Pull: 1 point
Total Points: _____	

Bron: Lee SJ, Lindquist K, Segal MR et al. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. JAMA 2006;295:801–808.

Bijlage 3. Voorbeeld keuzehulp voor medicatie (bisfosfonaten) i.v.m. osteoporose

Benefits



Downsides

Directions

This medication must be taken

- Once a week
- On an empty stomach in the morning
- With 8 oz of water
- While upright (sitting or standing for 30 min)
- 30 minutes before eating

Possible Harms

Abdominal Problems

About 1 in 4 people will have heartburn, nausea, or belly pain. However, it may not be from the medication. If the medication is the cause, the problem will go away if you stop taking it.

Osteonecrosis of the Jaw

Fewer than 1 in 10,000 (over the next 10 years) will have bone sores of the jaw that may need surgery.

Out of Pocket Cost

with insurance \$30 | without insurance \$70-90

What would you like to do?



Bijlage 4. Samenstelling van de kerngroep, werkgroep en klankborggroep

Werkgroep en kerngroep

Dr. B.C. van Munster, internist-oudergeneeskunde en klinisch geriater (voorzitter; kerngroep), NIV

5 Drs. A.J. Arends, klinisch geriater (vice-voorzitter; kerngroep), NVKG

Dr. Ir. J.J.A. de Beer, richtlijnmethodoloog (CBO tot 1 mei 2014; vanaf 1 mei 2014 Guide2Guidance; kerngroep)

Ir. T.A. van Barneveld, epidemioloog (Kennisinstituut van Medisch Specialisten; kerngroep)

Prof. dr. A.B. Maier, internist-ouderengeneeskunde, NIV

Dr. J.E.A. Portielje, internist-oncoloog, NIV

10 Mevr. G.S. Spronk, klinisch geriater, NVKG

Drs. A.Y. Steutel, adviseur richtlijnen, IKNL