

## Landelijke richtlijnen voor het klinisch handelen, een methodologische beschouwing

j.g.p.tijssen, m.l.simoons en j.j.e.van everdingen

Medische richtlijnen zijn niet van vandaag of gisteren. Zolang artsen behandelingen hebben toegepast, zijn er codes opgesteld waaraan zij geacht werden zich te houden. Zo bevatten oude 'geschriften' als de Babylonische Codex Hammoerabi en de Egyptische Smith-papyrus stringente voorschriften omtrent chirurgisch handelen. Met betrekking tot therapeutisch handelen is de huidige aandacht voor richtlijnontwikkeling in de geneeskunde dan ook niet nieuw. Nieuw is hooguit dat de richtlijnen een centrale plaats hebben gekregen in het kwaliteitsbeleid van wetenschappelijke verenigingen. Steeds meer verenigingen zijn ertoe overgegaan om rond specifieke onderwerpen die binnen hun specialisme vallen richtlijnen te ontwikkelen. De wijze waarop richtlijnen tot standkomen, varieert. Mede naar aanleiding hiervan heeft de Landelijke Specialisten Vereniging in 1995 het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO) verzocht een rapport uit te brengen om een meer gemeenschappelijke basis voor richtlijnontwikkeling te creëren.<sup>1</sup> In 1996 werd onder voorzitterschap van Van Crevel ook een Tijdschriftconferentie over dit onderwerp georganiseerd.<sup>2</sup>

De klassieke aanpak die in de jaren tachtig werd gevolgd, was gebaseerd op een globaal oordeel van een consensuswerkgroep, al of niet ondersteund door een landelijke consensusbijeenkomst, waarbij de mening van de werkgroep werd getoetst aan die van een groot publiek. De richtlijn stelde voor een belangrijk deel op (persoonlijke) interpretaties van de gehele of een gedeelte van de klinisch-wetenschappelijke literatuur, pathofysiologische argumenten, de eigen klinische ervaring en wat gezien werd als de gebruikelijke praktijk. Deze methode leidde tot 'opinion-based' richtlijnen. Voordelen waren de eenvoud en de snelheid waarmee een richtlijn kon worden geformuleerd. Daar stond tegenover dat persoonlijke, impliciete interpretaties (soms van één of slechts enkele opinieleiders) de overhand konden hebben. Het ontbreken van inzicht in de wijze waarop de richtlijn tot stand was gekomen, maakt het

---

Zie ook de artikelen op bl. 2075, 2083 en 2096.

---

### samenvatting

– Voorheen lagen aan medische richtlijnen vooral deskundigheid en ervaring ten grondslag. Sinds de jaren tachtig zijn ze steeds meer wetenschappelijk onderbouwd. De laatste jaren worden ook de uitkomsten van mogelijke behandelingen kwantitatief geschat en met elkaar vergeleken.

– Bij het opstellen van de consensusstekst 'Antitrombotische profylaxe van vasculaire gebeurtenissen bij patiënten met manifest atherosclerotisch vaatlijden' gebruikte de voorbereidingswerkgroep, na systematische ordening van de relevante literatuur, zoveel mogelijk onderzoeksresultaten van gerandomiseerde prospectieve klinische trials van goede kwaliteit en voldoende omvang, gepubliceerd in 'peer-reviewed' tijdschriften. Voor de meeste indicaties wezen de pathofysiologische redenering en de onderzoeksresultaten in dezelfde richting. Een aangetoond effect van een behandeling werd beoordeeld op de grootte van het effect en vergeleken met de ermee gepaard gaande kosten en belasting.

– Bij de consensus 'Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de serumcholesterolconcentratie' werden effectschattingen gebruikt van behandelingen met statinen versus placebo. Voor preventie van totale sterfte en niet-fatale hartinfarcten en beroerten was de relatieve risicoreductie 30-35%. De afname van het absolute risico hing af van het initiële risico. De werkgroep meende dat behandeling zinzig zou zijn bij een absoluut risico van 25% op een (volgende) manifestatie van hart-vaatziekten binnen 10 jaar. Dit zou f 40.000,- kosten per gewonnen levensjaar, hetgeen de werkgroep acceptabel achtte.

– Bij de onderbouwing van richtlijnen voltrekt zich een ontwikkeling naar een systematische beoordeling en kwantitatieve toepassing van de onderzoeksgegevens. Subjectieve oordelen blijven nodig, met name het waardeoordeel over de klinische relevantie van waargenomen of geschatte behandelingseffecten.

---

moeilijk de richtlijn op zijn waarde te schatten en te vertalen naar individuele patiënten.

Een andere aanpak was die volgens het principe van 'evidence-based medicine'. Deze methode kwam geleidelijk in de jaren negentig in zwang. In deze benadering wordt eerst het beslisprobleem gestructureerd. Vervolgens worden alle beschikbare gegevens van het op het onderwerp betrekking hebbend klinisch-wetenschappelijk onderzoek verzameld. De verzamelde literatuur wordt daarop kritisch beoordeeld met betrekking tot de validiteit van de onderzoeksmethode en de toepasbaarheid van de onderzoeksresultaten in de specifieke

---

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Klinische Epidemiologie en Biostatistiek, Amsterdam.  
Prof.dr.J.G.P.Tijssen, klinisch epidemioloog.  
Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, Thoraxcentrum, Rotterdam.

Prof.dr.M.L.Simoons, cardioloog.  
Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO),  
Postbus 20.064, 3502 LB Utrecht.  
Dr.J.J.E.van Everdingen, dermatoloog.  
Correspondentieadres: dr.J.J.E.van Everdingen.

ke (in dit geval Nederlandse) situatie. Een systematische samenvatting van de (gehele) literatuur vormt het uitgangspunt bij de discussie welke behandelingen in de richtlijn moeten worden aanbevolen. In gevallen waarin gegevens van klinisch-wetenschappelijk onderzoek ontbreken, wordt gevaren op het oordeel van experts. Bij de uiteindelijke keuze voor een bepaalde aanbeveling wordt telkens vastgesteld of deze stoelt op gegevens van goed uitgevoerd klinisch-wetenschappelijk onderzoek, op pathofysiologische argumenten alleen of op de gangbare medische praktijk. Telkens wordt aangegeven op welke wijze zekere en onzekere factoren zijn afgewogen. Het inzicht in de wetenschappelijke onderbouwing van de richtlijn biedt de arts en de patiënt meer houvast bij het nemen van beslissingen over gepaste medische interventies.

De laatste jaren is de evidence-based methode verder ontwikkeld. In aansluiting op de beschrijving van het beschikbare bewijsmateriaal worden voor verschillende patiëntprofielen de te verwachten uitkomsten van behandelingsopties en interventies expliciet geschat en vergeleken. Dit staat bekend als de 'expliciete' methode.<sup>3</sup> De richtlijnen die hieruit voortkomen, bevatten gekwantificeerde kansen op verschillende uitkomsten van de verschillende behandelingsstrategieën. De richtlijn ontstaat door voorkeuren uit te spreken voor bepaalde behandelingen op basis van een waardeoordeel over de wenselijkheid van de verschillende uitkomsten. Als methoden voor de ontwikkeling van richtlijnen maakt men onder meer gebruik van meta-analyse, besliskunde, kosteneffectiviteitsanalyse en Bayesiaanse technieken.

Binnen het CBO zijn in de afgelopen jaren de methoden voor de ontwikkeling van richtlijnen aldus geëvolueerd. In deze beschouwing wordt een aantal methodologische overwegingen nader uitgewerkt naar aanleiding van een tweetal consensusteksten, te weten de consensus 'Antitrombotische profylaxe van vasculaire gebeurtenissen bij patiënten met manifest atherosclerotisch vaatlijden' en de herziene consensus 'Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de serumcholesterolconcentratie'.<sup>4,5</sup> Bij de ontwikkeling van de eerste van deze richtlijnen werd de methode van de evidence-based medicine gevolgd. Bij de tweede kon de expliciete methode worden gehanteerd.

### **consensus 'antitrombotische profylaxe van vasculaire gebeurtenissen bij patiënten met manifest atherosclerotisch vaatlijden'**

Voor de consensus 'Antitrombotische profylaxe' werd gekozen voor de evidence-based methode. De consensus beperkte zich tot de keuze van antitrombotische profylaxe na afronding van de behandeling van de acute episode. De antitrombotische middelen werden ingedeeld in de categorieën acetylsalicylzuur, orale anticoagulantia en overige plaatjesaggregatieremmers. De consensuswerkgroep ging uit van het beginsel dat preventieve behandeling na een eerste episode erop gericht is verdere manifestaties van atherosclerotisch vaatlijden in welk traject dan ook te voorkomen. De reden hiervoor ligt voor de hand. De behandelaar (cardioloog, neuroloog,

chirurg, huisarts, internist) weet dat de patiënt een verhoogd risico heeft op complicaties, zowel in het reeds getroffen vat, alsook elders in het vaatstelsel. Bij de beoordeling van effecten van secundaire profylactische therapie dient derhalve het gehele scala aan vasculaire complicaties te worden meegenomen. De vraagstelling van de werkgroep kon dus worden geformuleerd als 'Wat zijn de indicaties voor preventieve behandeling met antitrombotische middelen bij patiënten met één of meerdere manifestaties van atherosclerotisch vaatlijden en welke middelen hebben daarbij de voorkeur?'

*Ordering bewijsmateriaal.* De eerste stap in het proces bestond uit een systematische ordening van het bewijsmateriaal uit de relevante literatuur over dit onderwerp. De werkgroep heeft de kwaliteit van het bewijsmateriaal en de bewijskracht zoveel mogelijk geëxpliciteerd. Per indicatie werd het uit de literatuur beschikbare bewijsmateriaal gerangschikt naar niveau, waarbij een ordening in de mate van bewijskracht werd aangebracht. Onderzoekresultaten werden als 'klasse-A-bewijs' gerubriceerd indien het om gegevens ging van gerandomiseerde prospectieve klinische trial(s) van goede kwaliteit en van voldoende omvang, gepubliceerd in 'peer-reviewed' tijdschriften. Van klasse-B-bewijs werd gesproken indien dit afkomstig was van gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit, van onvoldoende omvang of van niet-gerandomiseerd prospectief vergelijkend klinisch onderzoek. Bewijsmateriaal afkomstig van niet-vergelijkend dan wel retrospectief onderzoek werd buiten beschouwing gelaten. Wanneer geen bewijsmateriaal volgens deze criteria beschikbaar was, heeft de werkgroep proberen aan te geven wat de heersende opinie is onder de beroepsgroepen in Nederland. Dit werd klasse-C-bewijs genoemd.

*Rol pathofysiologie.* De werkgroep bevond zich in de luxepositie dat er relatief veel klasse-A-bewijsmateriaal aanwezig was. Vrijwel al het onderzoek met plaatjesremmers was beschreven in de meta-analyse van de Antiplatelet Trialists' Collaboration.<sup>6</sup> De richtlijnen werden geformuleerd tijdens besprekingen van het bewijsmateriaal, in eerste instantie binnen een deelwerkgroep en later in de voltallige werkgroep. In deze fase speelden (subjectieve) interpretaties van de betekenis van het bewijsmateriaal voor de toekomstige individuele patiënt een belangrijke rol.

Tijdens de besprekingen waren twee duidelijk verschillende scholen te herkennen. In de eerste school speelde de pathofysiologische redenering een belangrijke rol bij het vertalen van het bewijsmateriaal naar richtlijnen voor behandeling van de individuele patiënt. Het klinisch bewijsmateriaal is daarin een validatie van de pathofysiologische redenering, met daarbij een kwantificering van het pathofysiologisch beredeneerde gunstige effect. Bij de vertaling naar een richtlijn speelt het pathofysiologisch argument de hoofdrol. De tweede school legde meer de nadruk op een statistische interpretatie van de onderzoeksgegevens. De deelnemers van het onderzoek worden beschouwd als een steekproef uit een doelpopulatie en de resultaten mogen van toepassing verklaard worden op die doelpopulatie.

De verschillende gedachtegangen manifesteerden zich bij de discussies over de samenhang tussen de aanbevelingen voor de verschillende (deel)indicatiegebieden, bijvoorbeeld status na instabiele angina pectoris, status na een hartinfarct en status na bypasschirurgie of ballondilatatie. In de eerste redenering ondersteunde de overweldigende hoeveelheid bewijsmateriaal voor een gunstig effect van acetylsalicylzuur na een hartinfarct de pathofysiologische redenering dat remming van de aggregatie van bloedplaatjes bij patiënten met ernstige coronairaanandoeningen leidde tot een vermindering van vasculaire gebeurtenissen. Deze conclusie kon niet zonder gevolgen blijven voor de aanbeveling bij patiënten met stabiele angina pectoris. Met andere woorden, bewijzen in pathofysiologisch verwante indicaties ondersteunen elkaar over en weer. Voor de andere school werd per deelindicatie afzonderlijk (bijvoorbeeld stabiele angina pectoris) de vraag gesteld in hoeverre het bewijsmateriaal een bepaalde aanbeveling wettigde. Deze verschillen in opvattingen botsten met name bij de discussie over de richtlijn bij stabiele angina pectoris, waarvoor slechts één redelijk grote trial beschikbaar was.

In deze context kwam nog een ander methodologisch belangrijk principe aan de orde. Op het moment dat er overeenstemming bestond over het feit dat een gunstig effect van acetylsalicylzuur bij patiënten met stabiele angina pectoris 'bewezen' werd geacht, bleven velen in de werkgroep aarzelen met als belangrijkste argument dat het effect zo klein was. Hier botsten twee verschillende principes. In de traditionele (evidence-based) aanpak volgt de richtlijn het antwoord op de vraag of een gunstig effect aangetoond is. Volgens de huidige inzichten is dat onvoldoende. Wanneer het gunstige effect (met voldoende zekerheid) in kwantitatieve zin bekend is, vormt een waardeoordeel over de grootte van het gunstige effect versus kosten en belasting (zoals ongewenste medicalisering) de beslissende factor bij het opstellen van de richtlijn. Toen na enig rekenwerk bleek dat het gunstige effect bij stabiele angina pectoris niet substantieel kleiner was dan na het hartinfarct, bleek overeenstemming mogelijk over de aanbeveling patiënten met stabiele angina pectoris met acetylsalicylzuur te behandelen.

### consensus 'behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de serumcholesterolconcentratie'

In de afgelopen jaren heeft de grootschalige klinische trial zich ontwikkeld tot een belangrijk instrument om therapeutische effecten, mits deze consistent aanwezig zijn, statistisch aan te tonen, ook voor indicaties waarin er sprake is van slechts een beperkt effect. De effectiviteit van statinen bij de primaire en secundaire preventie na manifest atherosclerotisch vaatlijden is exemplarisch voor deze ontwikkeling.

De grote trials wezen er alle op dat het voorschrijven van statinen voor een breed indicatiegebied leidde tot een structurele afname van het risico van vasculaire complicaties. De indicaties varieerden; ze waren er voor

gezonde mannen van middelbare leeftijd tot en met patiënten met een hartinfarct in de voorgeschiedenis. Vanaf het begin was het duidelijk dat de expliciete methode hier als enige een oplossing bood. Immers, voor vele indicaties kon een betrouwbare schatting van het behandelingseffect uit de literatuur worden verkregen. Voor vrijwel alle indicaties kon worden aangetoond dat er een positief behandelingseffect was. Voor bepaalde indicaties was het (statistisch aangetoonde) gunstige effect echter niet groot. Het was derhalve onontkoombaar de consensus te formuleren op basis van een waardeoordeel over het geschatte behandelingseffect voor verschillende patiëntprofielen.

*Kwantificering van behandelingseffecten.* Het effect van behandeling met statinen ten opzichte van behandeling met placebo wordt uitgedrukt in een effectschatting. Men kan het risico in de indexgroep delen door dat in de referentiegroep. Hierdoor ontstaat de risicoratio, ook wel het relatieve risico (RR) genoemd. In de 'Scandinavian simvastatin survival study' (4S) werden sterftepercentages van 8,2 voor de met een statine behandelde patiënten en van 11,5 voor de met een placebo behandelde patiënten waargenomen gedurende gemiddeld 5,4 jaar.<sup>7</sup> De RR voor sterfte werd berekend als 0,71 (8,2/11,5). Dit houdt in dat behandeling met een statine het sterfterisico van een patiënt na een infarct met een matig verhoogde cholesterolconcentratie tot een factor 0,71 doet afnemen. Vaak wordt hiervoor ook de relatieve risicoreductie (RRR) gebruikt, die gedefinieerd is als  $100\% \times (11,5 - 8,2) / 11,5$ . Voor het 4S-onderzoek was de RRR dus gelijk aan 29%. Dit houdt dus in dat 29% van degenen die zonder behandeling zouden zijn overleden, onder behandeling met een statine in leven zouden blijven. Met andere woorden, door behandeling met een statine neemt het sterfterisico af met 29%.

Het opvallendst bij de verschillende onderzoeken is dat telkens een RRR van 30-35% werd gezien. Dit gold voor zowel primaire als secundaire preventie. Ook analyses van subgroepen (bijvoorbeeld rokers versus niet-rokers, patiënten met enkele of meerdere risicofactoren voor hart- en vaatziekten, met een sterk versus matig verhoogde serumcholesterolconcentratie) lieten een consistent beeld zien. Ook voor verschillende eindpunten (totale sterfte; sterfte of hartinfarct; sterfte, hartinfarct of beroerte; sterfte, hartinfarct of percutane transluminale coronairangiografie dan wel bypassoperatie) werd telkens ongeveer 30% reductie waargenomen. De enige uitzondering werd gevormd door de subgroep van patiënten met een lage cholesterolconcentratie (< 5 mmol/l), bij wie geen afname van het risico werd waargenomen. De RR (of de RRR) was dus een consistente schatter van het behandelingseffect. De conclusie van de verschillende trials was dat behandeling met een statine leidde tot een reductie van het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen met ongeveer 30%. Men zou ook kunnen zeggen dat behandeling met een statine leidde tot een generieke 'korting' van 30% op het individuele risico. Deze daling gold voor zowel het risico van sterfte als het risico van coronaire en cerebrovasculaire complicaties, zoals een hartinfarct of een ischemische beroerte.

Het behandelingseffect kan ook worden gekwantificeerd in termen van de absolute afname in risico. Dit absolute risicoverschil (ook wel de absolute risicoreductie (ARR) genoemd) ontstaat door de risico's van elkaar af te trekken. Voor de sterfte in het 4S-onderzoek is de ARR gelijk aan 3,3% (11,5-8,2). Dit houdt in dat wanneer men 100 patiënten 5 jaar met een statine behandelt, 3,3 doden kunnen worden vermeden. Nauw verwant met de ARR's is het 'aantal nodige behandelingen' om één gebeurtenis te voorkomen ('number needed to treat' (NNT)). In het voorbeeld is  $NNT = 100/(11,5-8,2) = 33$ . Dit houdt in dat ongeveer 33 patiënten met een door-gemaakt hartinfarct gedurende 5 jaar met een statine moeten worden behandeld om één dode te voorkomen.

Een kosteneffectiviteitsanalyse is een instrument om gunstige effecten in verband te brengen met de (monetaire) kosten van de gezondheidszorg. Centraal hierbij is de kosteneffectiviteitsratio. De teller bestaat uit de nettotoename in kosten van behandeling met een statine, de noemer uit toename in genoten gezondheid, meestal uitgedrukt als toename in levensverwachting. De kosteneffectiviteitsratio kan worden bepaald voor ieder individueel risicoprofiel. De toename in levensverwachting is een variant van het absolute risicoverschil. Met deze techniek kan de kosteneffectiviteit van een medicamenteuze interventie, zoals behandeling met een statine, worden vergeleken met die van totaal andere medische interventies, zoals opsporing van borstkanker, longtransplantatie en niertransplantatie. Interventies met een kosteneffectiviteitsratio lager dan f 40.000,- per gewonnen levensjaar worden in de regel als kosteneffectief gezien. Wanneer de kosteneffectiviteitsratio hoger is dan f 40.000,-, wordt de interventie gekenmerkt als relatief duur.

*Toepassing van de resultaten op individuele patiënten.* De behandelend arts kan een RR gebruiken om voor individuele patiënten (dan wel personen) het effect van behandeling met een statine uit te rekenen. Voor een patiënt met een hoog risico van 40% over 10 jaar leidt behandeling met een statine tot een daling van dit risico tot ongeveer 28%, een winst (in absolute zin) van 12%. Voor een patiënt met een laag risico van ongeveer 10% over 10 jaar daalt het risico onder behandeling tot 7%, een winst van slechts 3%. Hierbij wordt aangetekend dat in beide situaties de belasting (kosten van de geneesmiddelen, risico op bijwerkingen, mate van medicalisering) in principe gelijk is. Het RR is dus slechts een instrument om voor individuele patiënten het verwachte (gunstige) effect te voorspellen. Een uitspraak over de waarde van een behandelingseffect wordt echter gebaseerd op een absolute effectmaat, zoals ARR (of NNT). Immers, op deze wijze kan de winst, uitgedrukt als afname in risico, in verband gebracht worden met de belasting die nodig is om die winst te behalen. Die afweging kan dan ook in economische zin worden gemaakt.

Bij primaire preventie, dus bij behandeling van personen met een verhoogd risico op basis van een verhoogde serumcholesterolconcentratie, maar zonder eer-

dere klinische manifestatie van een hart- of vaatziekte, kunnen de resultaten van het Framingham-onderzoek gebruikt worden om individuele risico's te schatten. Toepassing van de Framingham-risicofunctie op het individuele risicoprofiel leidt dan tot een geschat risico van cardiovasculaire complicaties binnen 10 jaar. Bij patiënten met bekende vaataandoeningen kan het risico geschat worden uit klinisch onderzoek (bijvoorbeeld uit het beloop in onbehandelde of met placebo behandelde populaties in klinische trials).

Door RR toe te passen op het geschatte risico zonder behandeling met een statine wordt een schatting verkregen van het individuele risico onder behandeling met een statine. Door deze risico's af te trekken ontstaat een schatting van het (absolute) behandel-effect. Voor patiënten met een hoog risico is dit groot, voor patiënten met een laag risico is dit klein.

*Keuze voor wel of niet behandelen.* De werkgroep stond dus voor de keuze een grens te trekken waarboven behandeling met een statine wel de moeite waard was en waaronder niet. De opstelling van de richtlijn kwam daarmee volledig binnen het domein van de expliciete methode. Immers, voor verschillende patiëntprofielen (lees 'risicoprofielen') kon de uitkomst (lees 'absolute risicoverschil') worden geschat. De keuze wel of niet te behandelen diende te worden gemaakt op basis van een subjectieve afweging van verwacht gunstig effect versus belasting.

De werkgroep vond het acceptabel personen te behandelen met een absoluut risico van tenminste 25% in 10 jaar. Bij dit uitgangsrisko worden met 10 jaar behandeling 8 cardiovasculaire gebeurtenissen voorkomen. Volgens de schattingen komen dan ongeveer 142.000 patiënten/personen in aanmerking voor behandeling met een statine. Daar komen ook nog andere gunstige effecten bij, zoals minder bypasschirurgie of ballondilataties. Met deze drempel komen patiënten met manifeste atherosclerotische vaataandoeningen op grond van hun hoge risico van recidieven in aanmerking voor behandeling met een statine. Met deze drempel wordt, tegelijkertijd, een door de commissie als ongewenst ervaren medicalisering van de niet-zieke bevolking met een marginaal verhoogd risico voorkomen.

De werkgroep heeft benadrukt dat het beleid bij primaire preventie met geneesmiddelen in principe restrictief zou moeten zijn. Immers, in deze situatie wordt de niet-zieke bevolking actief benaderd zonder dat men zelf de hulpvraag heeft gesteld. Dit is alleen maar acceptabel, indien de preventieve effecten als klinisch relevant worden ervaren. Volgens de werkgroep behoort het ook tot de verantwoordelijkheid van de individuele arts de gezondheidszorg betaalbaar te houden. Behandeling van grote aantallen niet-zieke patiënten met een weliswaar statistisch aangetoond, maar klinisch marginaal effect werd ook vanuit dit perspectief als ongewenst ervaren.

De werkgroep was verder van mening dat met restrictief beleid ten aanzien van primaire preventie de gewenste verruiming van de indicatiestelling voor secundaire preventie kon worden veilig gesteld. Dit argument

werd verder versterkt door de berekende kosteneffectiviteitsratio's. De drempel correspondeerde met een kosteneffectiviteitsratio van f 40.000,- per gewonnen levensjaar. Deze drempel wordt ook in andere preventieve situaties gezien als een acceptabele grens.

#### tot slot

Een universele blauwdruk voor de ontwikkeling van richtlijnen is helaas niet voorhanden. Er zijn verschillende methoden, die, afhankelijk van het doel dat met de richtlijnontwikkeling wordt beoogd, op verschillende momenten naast en na elkaar kunnen worden ingezet. De waarde van iedere methode is betrekkelijk. Het resultaat is een product van cultuur en kennis en van het belang dat aan de methode wordt toegekend. De geschetste ontwikkeling is met name een ontwikkeling in de wijze van onderbouwing van de richtlijn, een ontwikkeling van intuïtieve kennis naar een systematische beoordeling van de onderzoeksgegevens en een kwantitatieve toepassing daarvan op de individuele patiënt. Deze ontwikkeling maakt subjectieve oordelen geenszins overbodig. Voor de evidence-based methode zijn oordelen over de validiteit en de toepasbaarheid van de gevonden onderzoeksresultaten essentieel. Bij de expliciete methode wordt daar nog een waardeoordeel over de klinische relevantie van de waargenomen of geschatte behandelingseffecten aan toegevoegd. Los daarvan wordt het steeds duidelijker dat het bij het ontwikkelen van richtlijnen niet alleen gaat om een correcte wetenschappelijke onderbouwing, maar dat reflectie over de invoeringsstrategie, gebaseerd op kennis over de context waarbinnen de praktijkverandering moet plaatsvinden, zeker zo belangrijk is.<sup>8</sup>

#### abstract

*National guidelines for clinical activity, a methodological essay* – Medical guidelines used to be based mostly on expertise and experience. Since the eighties they are increasingly scientifically founded. In recent years results of possible treatments have been estimated quantitatively and compared.

– In drawing up the consensus text 'Antithrombotic prophylaxis of vascular events in patients with manifest atherosclerotic vasculopathy' the preparatory committee, after systematic arrangement of the relevant literature, made maximal use of the results of randomized prospective clinical trials of good quality and sufficient magnitude, published in peer-reviewed journals. For most indications, the pathophysiological reasoning and the study results were in agreement. A demonstrated effect of a treatment was evaluated on the basis of its magnitude and related to the associated costs and efforts.

– For the consensus 'Treatment and prevention of coronary heart disease by lowering the serum cholesterol level' use was made of estimates of effects of treatment with statins versus placebo. For prevention of total mortality and non-fatal myocardial infarctions and strokes, the relative risk reduction was 30-35%. The decrease of the absolute risk depended on the initial risk. The committee was of the opinion that treatment would be useful given an absolute risk of 25% of a (subsequent) manifestation of cardiovascular disease within 10 years. This would cost Dfl. 40.000,- per year of life gained, which the committee considered acceptable.

– In the argumentation of guidelines there is a trend to systematic evaluation and quantitative application of the research data. Subjective assessments remain necessary, particularly the evaluation of clinical relevance of observed or assumed effects of treatments.

#### Literatuur

- 1 Lombarts MJMH, Everdingen JJE van, Theuvenet PJ, Casparie AF, redacteurs. Rapport Consensus over medisch-specialistische richtlijnen. Utrecht: CBO, 1996.
- 2 Crevel H van. Van evidence naar behandeling. Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:1915-20.
- 3 Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice. Guidelines for policy statements: the explicit approach. JAMA 1990;263:2239-40, 2243.
- 4 Tijssen JGP. Consensus antitrombotische profylaxe van vasculaire gebeurtenissen bij patiënten met manifeste atherosclerotische vaatziekte. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:83-8.
- 5 Simoons ML, Casparie AF. Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de serumcholesterolconcentratie; derde consensus 'Cholesterol'. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142: 2096-101.
- 6 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994;308:81-106.
- 7 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344:1383-9.
- 8 Klazinga NS, Kaasenbrood A. The art of developing clinical guidelines. European Newsletter on Quality Assurance 1992;8:1-3.

Aanvaard op 16 juli 1998

#### Bladvulling

##### *Het losmaken van gipsverbanden*

Gipsverbanden nu verwijder ik sedert eenige jaren met azijn, dat zonder gevaar voor de huid in ruime hoeveelheid kan worden aangewend en in iedere huishouding aanwezig is.

Kan men een vast uur bepalen waarop men den patiënt zal bezoeken om het verband af te nemen dan drage men aan de omgeving op het verband langs een rechte lijn van boven tot onderen met veel azijn een kwartier van te voren nat te maken. Maar ook zonder af te wachten totdat het verband geheel doortrokken is, gaat het afsnijden gemakkelijk, door na bevochtiging met azijn oppervlakkig te snijden in een rechte lijn van boven naar beneden, en in de snede ruimschoots azijn te gieten; door een tweede of een derde snede, eveneens onmiddellijk voorafgegaan door ingieten van genoemde vloeistof, of wel met behulp van een schaar, maar met niet meer weerstand dan een taai deeg aanbiedt, geraakt men gemakkelijk tot het doel.

De ondervinding heeft mij geleerd, dat het hoogst verkieselijk is *flanellen* gipswindsels te bezigen en tot versterking geen gipsbrei, maar liever een windsel meer te bezigen. Want een dikke gipslaag vertraagt, maar het flanel bespoedigt het inzuigen van de azijn.

Van snelle oplossing is hier naar het schijnt geen sprake, maar voldoende is zij toch tot opheffing van de cohesie, als er maar op bovenbedoelde wijze voor spoedig inzuigen gelegenheid wordt gegeven. De chirurg verwijdert met meer gemak dan tot heden het gips van zijn handen door ze met azijn en eerst daarna met zeep te wasschen.

(Ned Tijdschr Geneesk 1898;42II:177-8.)