

# Kennisbank richtlijnontwikkeling

Ondersteunende materialen bij het ontwikkelen van richtlijnen

## Tool Aandacht voor sekseverschillen in richtlijnontwikkeling

Inhoud

- [1. Inleiding](#)
- [2. Doel van deze tool](#)
- [3. Begrippen](#)
- [4. Waarom aandacht voor sekseverschillen?](#)
- [5. Systematische aandacht voor sekseverschillen bij richtlijnontwikkeling](#)
  - [5.1. Samenstelling van de werkgroep](#)
  - [5.2. Knelpuntenanalyse](#)
  - [5.3. Zoektocht naar de literatuur](#)
  - [5.4. Beoordelen van de literatuur](#)
  - [5.5. Formuleren van conclusies en aanbevelingen](#)
  - [5.6. Identificeren van mogelijke kennislacunes](#)
- [6. Literatuur](#)

### 1. Inleiding

In de huidige medische praktijk is wetenschappelijk bewijs een belangrijke basis voor klinische besluitvorming. Geslachtskenmerken kunnen de uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek beïnvloeden. Het vertalen van deze uitkomsten naar de klinische praktijk vereist specifieke kennis en vaardigheden. Wanneer een klinische richtlijn wordt opgesteld is het belangrijk om deze specifieke kennis en vaardigheden systematisch in te brengen bij het zoeken, beoordelen en samenvatten van wetenschappelijk bewijs. Uit onderzoek blijkt dat deze kennis en vaardigheden bij richtlijnmakers onvoldoende zijn.

### 2. Doel van deze tool

In deze tool wordt aan de hand van voorbeelden uitgelegd waarom de aandacht voor sekseverschillen relevant is voor de medische praktijk en wordt beschreven hoe dit tijdens de verschillende stappen van richtlijnontwikkeling systematisch kan worden ingebracht. Bij het ontbreken van evidentie voor de invloed van het geslacht op het beloop en de effectiviteit van interventies dient men te varen op praktijkkennis en -ervaringen voor het opstellen van seksespecifieke aanbevelingen. Deze tool voorziet niet in de aandacht voor andere verschillen tussen patiëntengroepen, bijvoorbeeld etnische of sociaal-economische verschillen, doch de gebruikte methode kan ook worden gehanteerd voor nadere uitwerking van deze onderwerpen.

### 3. Begrippen

Bij het begrip over de relevantie van sekseverschillen is het noodzakelijk om bewust te zijn dat sekseverschillen op verschillende manieren worden aangeduid in de literatuur. De meest voorkomende termen in de Engelstalige wetenschappelijke literatuur zijn *sex differences* en *gender differences*. *Sex differences* verwijzen naar de biologische en fysiologische verschillen tussen mannen en vrouwen.

*Gender differences* verwijzen naar de verschillen gebaseerd op sociaal geconstrueerde rollen, gedragingen, activiteiten en eigenschappen die een maatschappij passend vindt bij mannen of bij vrouwen. Zowel de sekse- als de genderverschillen kunnen een effect hebben op uitkomsten in de gezondheidszorg. Wanneer in deze tool sekseverschillen worden benoemd, dan wordt verwezen naar zowel de biologische /fysiologische verschillen als de sociaal geconstrueerde verschillen.

## 4. Waarom aandacht voor sekseverschillen?

In de wetenschappelijke literatuur worden verschillende voorbeelden beschreven waarbij de preventie, screening, diagnose of behandeling van mannelijke en vrouwelijke patiënten een andere aanpak vergt. Zo kunnen coronaire hartziekten zich bij vrouwen op een latere leeftijd en met een ander ziektebeeld en klachten presenteren. Een aantal voorbeelden uit de literatuur is beschreven in onderstaande box 1.

### **Box 1. Voorbeelden van bewijsmateriaal die verwijzen naar sekseverschillen in preventie, screening, diagnostiek en behandeling.**

#### *Preventie*

Het gebruik van aspirine voor de primaire preventie van beroerte en myocardinfarct: een meta-analyse waarbij uitgesplitst is naar sekse heeft laten zien dat aspirine in vergelijking met placebo de kans op beroerte met 19% verminderde bij vrouwen (RR, 0.81; 95% BI, 0.69–0.96;  $p=0.01$ ). De kans op myocardinfarct nam niet af (RR, 0.99; 95% BI, 0.83–1.19;  $p=0.95$ ). Bij mannen vermindert aspirine het risico op myocardinfarct met 32% (RR, 0.68; 95% BI, 0.54–0.86;  $p=0.001$ ) en was er geen risicovermindering op beroerte (RR, 1.13; 95% CI, 0.96–1.33;  $p=0.15$ )[10].

#### *Screening*

Screeningsinstrument AUDIT voor de identificatie van alcohol problemen: scores kunnen liggen tussen de 0 en 40, en standaard wordt de score 8 als afkappunt voor een alcoholprobleem gebruikt [11]. Het instrument is minder sensitief (66 vs 91  $p<0.05$ ) en meer specifiek (97 vs 80  $p<0.05$ ) voor vrouwen dan voor mannen [12], wat duidt op verschillende afkappunten (voor mannen 8 en voor vrouwen 5 of 6) [11].

#### *Diagnostiek*

Bij COPD hebben vrouwen grotere kans op zware dyspnoe dan mannen (OR 1.30, 95% BI 1.10–1.54), één van de symptomen van COPD, maar hebben een kleinere kans dan mannen om een spirometrie te ondergaan om de diagnose COPD vast te kunnen stellen (OR 0.84, 95% BI 0.72–0.98). In de onderzoekspopulatie van deze studie waren de vrouwen jonger dan de mannen (gemiddelde leeftijd 61.2 (sd 10.5) vs 64.4 (sd 11.0), en vrouwen hadden significant minder rookjaren dan mannen (36.9 (SD 29.6) vs. 46.6 (SD 35.1)  $p<0.05$ ) [13].

#### *Therapie*

Mannen reageren beter op imipramine (een tricyclisch antidepressivum) dan op sertraline (een SSRI) (62% versus 45%;  $P=0.04$ ), terwijl dit voor vrouwen juist andersom is (46% versus 57%;  $P=0.02$ )[14].

Naast bovengenoemde sekseverschillen bestaan er ook verschillen op basis van reproductiviteit. Zwangerschap, borstvoeding of fertiliteit kunnen een belangrijk gegeven zijn in de te volgen klinische strategie.

## 5. Systematische aandacht voor sekseverschillen bij richtlijnontwikkeling

De in de wetenschappelijke literatuur beschreven verschillen geven aanleiding om systematisch aandacht te besteden aan verschillen tussen mannelijke en vrouwelijke patiënten. Deze tool beoogt handvatten te bieden bij verschillende stappen in het proces van richtlijnontwikkeling, te weten:

1. Samenstelling van de werkgroep
2. Knelpuntenanalyse
3. Zoektocht naar de literatuur
4. Beoordelen van de literatuur
5. Formuleren van conclusies en aanbevelingen
6. Identificeren van mogelijke 'gaps of knowledge'

### 5.1. Samenstelling van de werkgroep

Onderzoek heeft uitgewezen dat incorporatie van seksspecifieke expertise in de richtlijnwerkgroep positieve invloed kan hebben op de aandacht voor sekse en het uiteindelijk inbrengen van wetenschappelijke onderbouwing op het gebied van sekseverschillen. Aangezien seksspecifieke expertise niet altijd aanwezig is, kan de verantwoordelijkheid voor deze aandacht ook worden overgenomen door de voorzitter, secretaris of andere werkgroepleden. Voor het aandacht besteden aan sekseverschillen gedurende het gehele proces van richtlijnontwikkeling is draagvlak bij de gehele werkgroep essentieel.

### 5.2. Knelpuntenanalyse

Tijdens de knelpuntenanalyse zal de werkgroep bij elk deelonderwerp moeten nadenken of aandacht besteden aan sekseverschillen relevant is. Om na te gaan of sekseverschillen een rol kunnen spelen is een checklist ontwikkeld die de werkgroepleden kunnen gebruiken om de eigen expertise te toetsen of sekseverschillen een rol kunnen spelen. Indien zij verwachten dat sekseverschillen een rol spelen kunnen ze specifieke uitgangsvragen formuleren of een bestaande uitgangsvraag verfijnen.

### 5.3. Zoektocht naar de literatuur

De richtlijnwerkgroep kan literatuur waarin sekseverschillen staan beschreven zoeken met behulp van seksspecifieke zoektermen. Zij kan deze zoektermen combineren met de zoektermen die ze gebruiken voor de beantwoording van uitgangsvragen. Deze fungeren op deze manier als een seksspecifieke zoekfilter. De seksspecifieke zoektermen worden ingezet op de onderwerpen waarbij in de knelpuntenanalyse gebleken is dat sekseverschillen een rol kunnen spelen. De zoektermen hangen af van de database waarin gezocht wordt. Hieronder staan zoektermen geformuleerd voor Medline.

Wanneer in Medline gezocht wordt via PubMed kan een werkgroep gebruik maken van de volgende zoektermen:

```
"sex ratio [MeSH]," "sex distribution [MeSH]," "sex factors [MeSH]," "sex characteri  
"sex differentiation [MeSH]," "gender differences [tw]," "sex differences [tw]," "ge
```

Ook kan worden gezocht in Medline met behulp van Ovid SP. Deze methode wordt doorgaans gebruikt door informatiespecialisten. Voor OvidSP kan de volgende filter gebruikt worden:

```
#1 (gender$ or sex$).af.  
#2 (boys or girls).tw.  
#3 (women or men).ti.  
#4 (male$1 or female$1).ti.  
#5 (women or men).ab./freq=4  
#6 (male$1 or female$1).ab./freq=4
```

#7 (women adj8 men).ab.  
#8 (female\$1 adj8 male\$1).ab.  
#9 or/1-8

De keuze voor de zoektermen zijn afhankelijk van de National Library of Medicine en van trends in de literatuur, en dienen regelmatig te worden bijgesteld door informatiespecialisten.

Aangezien sekseverschillen ook "verborgen" kunnen zijn voor zoektermen, bijvoorbeeld als deze worden beschreven in subgroepanalyses, is het belangrijk dat bij het beoordelen van de overige literatuur ook rekening wordt gehouden met de verschillende gezondheidseffecten voor mannen en vrouwen.

## 5.4. Beoordelen van de literatuur

Om na te gaan of de gevonden literatuur informatie bevat op het gebied van sekseverschillen, kan een richtlijnwerkgroep gebruik maken van onderstaand instrument:

### Box 2. Aanwezigheid sekseverschillen

Geven de titel en het *abstract* informatie over sekse, mannen/vrouwen, beide seksen of een vergelijking tussen beide seksen?

Zo ja, dan kan het artikel op informatie over sekseverschillen worden beoordeeld aan de hand van de volgende vragen:

- Is de onderzoeksvraag van toepassing op zowel mannen als vrouwen?
- Hoe is de onderzoeksgroep naar mannen en vrouwen samengesteld?
- Zijn beide seksen naar uw oordeel voldoende in de onderzoeksgroep vertegenwoordigd?
- Wordt er een vergelijking tussen mannen en vrouwen gemaakt?

Zo ja:

- Is de subgroepanalyse correct uitgevoerd?
- Is een eventueel sekseverschil naar uw oordeel klinisch relevant?

Zo nee:

- Gelden de conclusies naar uw oordeel voor beide seksen?

Als een artikel een subgroepanalyse bevat tussen mannen en vrouwen, dan gaat de werkgroep eerst na of de subgroepanalyse correct is uitgevoerd. Daarna wordt bekeken of er significante verschillen zijn tussen de twee seksen. Een publicatie van [Altman & Bland uit 2003](#) kan behulpzaam zijn bij de beoordelen van de juistheid van de subgroepanalyse en hoe deze zo nodig gecorrigeerd kan worden.

## 5.5. Formuleren van conclusies en aanbevelingen

Bij het beschrijven van de conclusies uit de literatuur moet de werkgroep de populatie duidelijk beschrijven. Generalisatie van onderzoeksresultaten moet ze daarbij in eerste instantie vermijden. Gebrek aan bewijsmateriaal voor een van de beide seksen komt aan de orde in de conclusies als de werkgroep sekseverschillen relevant acht. Als er onvoldoende bewijs is voor een van de beide seksen, kan de werkgroep besluiten de aanbeveling te extrapoleren naar het andere geslacht of de aanbeveling te beperken tot één van beide seksen.

## 5.6. Identificeren van mogelijke kennislacunes

Tijdens het ontwikkelen van de richtlijn is het mogelijk dat de werkgroep een sekseverschil vermoedt, maar dat zij geen direct bewijs of alleen bewijs over een van beide geslachten vindt. Dit biedt een goede mogelijkheid om lacunes op het gebied van sekseverschillen te identificeren.

## 6. Literatuur

- Keuken DG, Haafkens JA, Moerman CJ, Klazinga NS, ter RG: **Attention to sex-related factors in the development of clinical practice guidelines.** *J Womens Health (Larchmt)* 2007, **16**: 82-92.
- World Health Organization; What do we mean by 'sex' and 'gender'? <http://www.who.int/gender/whatisgender/en/> . 2011. 10-2-2011.
- Charney P: *Corony artery disease in women.* New York: American College of Physicians; 1999.
- Keuken D, Bindels P, Klazinga N, Haafkens J: **A systematic approach for uptake of evidence on sex-specific issues in guidelines - a pilot study.** *J Eval Clin Pract* 2010.
- Keuken DG, Haafkens JA, Mohrs J, Klazinga NS, Bindels PJ: **Evaluating the effectiveness of an educational and feedback intervention aimed at improving consideration of sex differences in guideline development.** *Qual Saf Health Care* 2010, **19**: e18.
- Hellema MJ, Haafkens JA, ter RG, Moerman CJ. Aandacht voor sekse in richtlijnontwikkeling; Training in het kader van het project Diversiteitsconsultatie voor richtlijnontwikkelaars. 2005. Huisartsgeneeskunde, Academisch Medisch Centrum-Universiteit van Amsterdam.
- Moerman C, Deurenberg R, Haafkens J: **Locating sex-specific evidence on clinical questions in MEDLINE: a search filter for use on OvidSP™.** *BMC Medical Research Methodology* 2009, **9**: 25.
- Keuken DG, Haafkens JA, Hellema MJ, Burgers JS, Moerman CJ: **Incorporating a gender perspective into the development of clinical guidelines: a training course for guideline developers.** *Implement Sci* 2007, **2**: 35.
- Altman DG, Bland JM: **Interaction revisited: the difference between two estimates.** *BMJ* 2003, **326**: 219.
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE *et al.*: **A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women.** *N Engl J Med* 2005, **352**: 1293-1304.
- Reinert DF, Allen JP: **The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): a review of recent research.** *Alcohol Clin Exp Res* 2002, **26**: 272-279.
- Cherpitel CJ: **Analysis of cut points for screening instruments for alcohol problems in the emergency room.** *J Stud Alcohol* 1995, **56**: 695-700.
- Watson L, Vestbo J, Postma DS, Decramer M, Rennard S, Kiri VA *et al.*: **Gender differences in the management and experience of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *Respiratory Medicine* 2004, **98**: 1207-1213.
- Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI *et al.*: **Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression.** *Am J Psychiatry* 2000, **157**: 1445-1452.