

Belangenverstremgeling en NHG-Standaarden

Tjerk Wiersma

Inleiding

NHG-Standaarden trachten de actuele stand van de medische wetenschap zo objectief mogelijk te vertalen naar aanbevelingen voor de alledaagse praktijk. Om dat streven te ondersteunen volgen de makers een welomschreven procedure. Belangrijke elementen daarin zijn aandacht voor een evenwichtige samenstelling van de werkgroep, een commentaarrronde met externe referenten en toetsing van de wetenschappelijke onderbouwing door een autorisatiecommissie.¹ Desalniettemin blijft het maken van richtlijnen mensenwerk, en de vertaalslag van het vaak onvolledige wetenschappelijke bewijs naar een aanbeveling biedt dikwijls ruimte voor subjectieve interpretatie. De transformatie van kennis tot adviezen kan immers niet zonder een element van waardering.² Die subjectieve interpretatie kan worden vertroebeld door onei-

Samenvatting

Wiersma Tj. Belangenverstremgeling en NHG-Standaarden. Huisarts Wet 2010;53(1):55-8.

De NHG-Standaarden worden gemaakt volgens een welomschreven procedure die de kwaliteit moet waarborgen. Over het geheel genomen lukt dat goed, maar het blijft mensenwerk en de vertaling van *evidence* naar aanbevelingen laat altijd enige ruimte voor subjectiviteit. Het is dus nooit uit te sluiten dat het oordeel van de richtlijnmakers gekleurd is door een financieel, intellectueel of professioneel belang. Dit artikel bespreekt een aantal gevallen waarin een belang mogelijk sporen heeft achtergelaten in NHG-Standaarden, en geeft drie mogelijkheden aan om dit soort vertekeningen verder terug te dringen. Om professionele vooringenomenheid te vermijden zouden de richtlijnwerkgroepen meer ruimte moeten bieden aan NHG-leden zonder specifieke deskundigheid, ook als het gaat om 'grote' onderwerpen zoals cardiovasculair risicomanagement, astma en COPD of diabetes mellitus. Ten tweede zou het NHG deskundigen moeten weren die uitgebreide en langdurige relaties met farmaceutische bedrijven hebben. En ten derde moet men onderzoekers die een intellectueel belang hebben bij een bepaalde aanbeveling – bijvoorbeeld omdat die verband houdt met hun eigen onderzoek – uitsluiten van de discussies over die aanbeveling.

Nederlands Huisartsen Genootschap, afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, Postbus 2131, 3502 GE Utrecht: dr. Tj. Wiersma, teamleider Afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap.

Correspondentie: t.wiersma@nhg.org

Mogelijke belangenverstremgeling: de auteur was uit hoofde van zijn functie betrokken bij de vervaardiging van verschillende NHG-Standaarden, waaronder de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement.

genlijke factoren die zijn samen te brengen onder de noemer belangenverstremgeling. Het bekendst is de vorm waarbij de betrokkene financieel gewin heeft bij een bepaalde uitkomst, maar ook een intellectueel belang of het belang van de beroepsgroep kan een rol spelen.

In deze beschouwing komen eerst mogelijke sporen van belangenverstremgeling in NHG-Standaarden aan de orde. Het is niet gemakkelijk te bewijzen dat een standaard daadwerkelijk gekleurd is door een bepaald belang. Het is immers niet zeker of die standaard er zonder die belangenverstremgeling anders zou hebben uitgezien. Het blote feit dat een aanbeveling een bepaald belang lijkt te dienen wil nog niet per se zeggen dat het oordeel van de opsteller was vertroebeld.

Uiteindelijk is een standaard niets meer of minder dan de op dat moment best haalbare uitkomst van de gevolgde procedure. Daarom is het productiever na het sporenonderzoek de blik voorwaarts te richten en enkele voorstellen te formuleren om de invloed van eventueel strijdig belang in de toekomst verder aan banden te leggen.

Financiële belangen

De meest in het oog springende vorm van financiële belangenverstremgeling is die waarbij een derde partij een richtlijnmaker – bijvoorbeeld een lid van de werkgroep of een NHG-stafid – geld biedt om ervoor te zorgen dat een bepaalde aanbeveling in de richtlijn terechtkomt. In feite is dat ordinaire omkoping. De omgekochte zal dit dubbelspel natuurlijk nooit aan de grote klok hangen, maar het is niet waarschijnlijk dat omkoping ooit een rol heeft gespeeld bij enige NHG-Standaard, ook al omdat er nooit melding is gedaan van pogingen daartoe. Vermoedelijk brengt rechttoe rechtaan omkoping een te groot risico op reputatieschade met zich mee voor de omkoper.

Een tweede, subtielere vorm van financiële belangenverstremgeling is dan ook gevaarlijker. Geldgevers kunnen een afhankelijkheidsrelatie creëren via geregelde verstrekking van onderzoeksgelden of door de onderzoeker uit te nodigen om zitting te nemen in een adviesraad of in te huren voor nascholingen. Formeel verlangt de geldgever daarvoor geen tegenprestatie, en de betrokkene hoeft zich niet verplicht te voelen de richtlijnontwikkeling in een bepaalde richting te sturen. Maar dergelijke relaties kunnen er wel toe leiden dat de betrokkene producten van de geldgever onbewust gunstiger beoordeelt dan een objectieve buitenstaander zou doen. Want voor wat hoort wat en de geldverstrekker kan op subtiele wijze laten blijken dat een goed woordje toch wel op prijs wordt gesteld. De meeste mensen willen nu eenmaal graag aardig gevonden worden en verstoren de relatie liever niet, al was het maar vanwege de voortzetting van het onderzoeksprogramma. In veel gevallen zijn de betrokkenen zich de beïnvloeding waaraan

De kern

- ▶ Financiële, intellectuele en professionele belangen kunnen het oordeel van richtlijnmakers kleuren.
- ▶ Door bij het maken van standaarden een welomschreven procedure te volgen, poogt het NHG de kwaliteit te vergroten en vertroebeling van de oordeelsvorming door belangen tegen te gaan.
- ▶ Er zijn drie mogelijkheden om een extra rem te zetten op mogelijke belangenverstrengeling: het betrekken van NHG-leden zonder specifieke deskundigheid bij de procedure, het werven van deskundigen met banden met de farmaceutische industrie en het inperken van stemrecht bij direct intellectueel belang.

zij blootstaan niet eens bewust. De kans op dit soort belangenverstrengeling is gering bij standaarden over typisch huisartsgeneeskundige kwalen, waar weinig en alleen generieke medicatie in omgaat en waarvan de makers bijna uitsluitend in de praktijk werkzame huisartsen zijn.

De kans is echter groter wanneer het om gewichtiger ziektes gaat waarnaar veel onderzoek wordt gedaan, waarmee grote hoeveelheden nieuwe en dure medicatie zijn gemoeid en waar in de richtlijncommissies toonaangevende onderzoekers zitten die banden hebben met het bedrijfsleven. Bij enkele standaarden kan dit soort subtiele beïnvloeding een rol hebben gespeeld, vooral wanneer duidelijke *evidence* ontbrak. Voorbeelden zijn de NHG-Standaard COPD (voorheen Cara) en de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. In de eerstgenoemde standaard nam onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden aanvankelijk een prominente positie in. De wetenschappelijke *evidence* daarvoor was beperkt: uit de noten blijkt dat die voorkeurspositie berustte op aanwijzingen dat corticosteroiden inflammatie en longfunctieverlies op termijn zouden kunnen voorkomen.³ Via proefbehandeling bij patiënten met een snelle achteruitgang van de longfunctie⁴ werd de indicatie voor deze middelen nadien beperkt tot patiënten met relatief frequente exacerbaties.⁵

Het tweede voorbeeld is de bijzondere positie van pioglitazon – bij onvoldoende effect van metformine te gebruiken bij mensen met overgewicht en een bestaande hart- en vaatziekte, maar zonder aanwijzingen voor hartfalen of een verhoogde kans daarop – in de meest recente diabetesstandaard.⁶ Deze voorkeur lijkt niet geheel in overeenstemming met het doorgaans terughoudende NHG-beleid. De PRO-active trial liet slechts een beperkt effect op een secundair eindpunt zien,⁷ en volgens de mores van evidence-based geneeskunde is er dus geen doorslaggevend bewijs voor klinische effectiviteit.⁸ Dat pioglitazon toch in de standaard terechtgekomen is, had voornamelijk pragmatische redenen. Het werd namelijk dankzij succesvolle marketing al zo royaal door het veld voorgeschreven dat een restrictieve aanbeveling raadzaam leek om dit gebruik in te dammen. Ook roziglitazon, een vergelijkbaar middel, leek aanvankelijk een vermelding te zullen krijgen in de standaard, maar heeft het uiteindelijk niet gehaald vanwege het ontbreken van onderzoeksgegevens op klinische eindpunten.

Ook de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement is in

verband gebracht met deze vorm van belangenverstrengeling.⁹ Er kleeft een smet aan deze richtlijn sedert Hans van der Linde en Joop Bouma op het NHG-congres in 2007 aan de hand van het IDEAL-onderzoek¹⁰ uiteenzetten dat de in de standaard aanbevolen LDL-streefwaarde van 2,5 mmol/l geen steun vond in de feiten. Het oordeel van de werkgroep moest dus wel vertroebeld zijn door de belangen van de krachtiger cholesterolsyntheseremmers atorvastatine en rosuvastatine. Het is de vraag of deze kritiek terecht was. Weliswaar is in het IDEAL-onderzoek niet aangetoond dat krachtige cholesterolreductie (met 80 mg atorvastatine) leidt tot minder hart- en vaatziekten dan zwakkere reductie (met 20 of 40 mg simvastatine), maar er is ook ander onderzoek gedaan en dat wijst uit dat cholesterolreductie bij LDL-waarden in de buurt van de 2,5 mmol/l wel degelijk zin heeft¹¹ en dat sterkere cholesterolverlaging leidt tot grotere risicoreductie.¹² De kritiek ging ook voorbij aan het feit dat de standaard stelt dat veel patiënten toe kunnen met de goedkopere middelen simvastatine of pravastatine, ook als de streefwaarde niet wordt gehaald, en dat de patiënt pas hoeft uit te wijken naar krachtiger middelen als zijn risico erg hoog is. Het gaat wel ver om hierin de hand van de farmaceutische industrie te ontwaren. Men kan de opstellers van de richtlijn hooguit verwijten dat ze een en ander onvoldoende helder hebben opgeschreven, zodat de fabrikanten van duurdere middelen af en toe kans zagen de indicaties voor hun producten op te rekken.

Intellectuele belangen

Naast financiële belangen kleuren ook intellectuele belangen het oordeel van richtlijnmakers. Het NHG maakt graag gebruik van de in den lande aanwezige deskundigheid. Een manier om deskundigheid te verwerven is het doen van onderzoek, eventueel resulterend in een promotie. Veel onderzoekers stellen het natuurlijk zeer op prijs als hun resultaten ook consequenties hebben voor de richtlijn en leiden tot een aanbeveling. De aandacht van subsidieverstrekkingen voor de maatschappelijke impact van onderzoek sterkt hen daarin. Soms verlangen zij zelfs dat het NHG de publicatie van een standaard uitstelt totdat hun eigen onderzoek is gepubliceerd, zodat het onderzoeksresultaat nog kan worden meegenomen. En er is ook wel eens gedreigd met opstappen uit een werkgroep.

Diverse NHG-Standaarden bevatten aanbevelingen die berusten op onderzoek door huisartsen die ook in de desbetreffende werkgroep zaten. Voorbeelden zijn de voorkeur voor zure oordruppels met een corticosteroid bij otitis externa,¹³ de beslisregel bij aanwijzingen voor trombose¹⁴ en het advies om bij jonge kinderen met dubbelzijdige otitis media acuta eerder antibiotica te overwegen.¹⁵ Het is niet zeker dat de genoemde richtlijnen er zonder bemoeienis van de onderzoekers anders hadden uitgezien, maar het is natuurlijk wel zo dat deelname aan een richtlijnwerkgroep de kans aanmerkelijk vergroot dat de eigen onderzoeksresultaten in de aanbevelingen terechtkomen. Uit de literatuur blijkt immers dat slechts een gering deel van de gepubliceerde onderzoeken leidt tot wijziging van eerdere aanbevelingen, en dat richtlijnmakers bovendien een voorkeur hebben voor referenties uit eigen land.^{16,17}

Overigens moet hier niet de indruk ontstaan dat de belangenverstrengeling onderzoeker-werkgroep lid altijd succesvol is. De NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie is hiervan een voorbeeld.¹⁸ Negatieve resultaten van onderzoek naar het nut van griepvaccinatie bij kinderen met astma leidden niet tot het advies de vaccinatie voortaan maar af te schaffen, want de werkgroep gaf er de voorkeur aan zich te confirmeren aan de adviezen van de Gezondheidsraad.¹⁹

Een bijzondere vorm van intellectuele belangenverstrengeling treedt op als een werkgroep lid ervoor pleit een bepaald middel in de standaard met name te noemen omdat dat het makkelijker zou maken patiënten te includeren in het onderzoek van dat lid. Dit is de afgelopen twintig jaar incidenteel voorgevallen, maar nooit gehonoreerd.

Professionele belangen

De meeste beroepsgroepen stellen er prijs op hun eigen professe een prominente positie te geven in hun richtlijnen. Voor huisartsen is dat niet anders. Zeker in de begintijd van het standaardproject droegen de NHG-Standaarden belangrijk bij aan de profilering van de huisartsengeneeskunde. Het motto was: de patiënt kan zich gerust op de huisarts verlaten. Een enkeldistorsie behoeft doorgaans röntgenfoto noch gips, dus dat kunnen we zelf wel af; een miskraam is vaak binnen een week self-limiting, dus goede uitleg en begeleiding is meestal voldoende; en ook diabetes mellitus type 2 is in goede handen bij de huisarts. De lijst van NHG-Standaarden waarin de huisarts zichzelf een prominente positie toebedeelt, is gemakkelijk uit te breiden.

In sommige standaarden heeft de huisartsgeneeskunde wel zijn hand overspeeld. De gedachte dat huisartsen de diagnose reumatoïde artritis geheel op eigen houtje zouden gaan stellen en de patiënt geheel op eigen gezag met sulfasalazine of hydrochlooroquine zouden gaan behandelen, bleek te hoog gegrepen en deze adviezen kregen vrijwel geen navolging. Ook met het in de eigen praktijk verrichten van een sperma-analyse of post-coïtumtest bij paren met subfertiliteit is het nooit ver gekomen. In nieuwere versies van de betreffende standaarden zijn deze aanbevelingen dan ook weer verlaten.

Omdat standaarden monodisciplinaire producten zijn, heeft het nooit erg veel discussie opgeleverd dat de eigen kunde bij tijd en wijle werd uitvergroet. In het ergste geval kwam er – meestal achteraf – enige kritiek van specialisten dat de richtlijnmakers een aandoening en de daaraan verbonden gevaren onderschaten, en dat het beter zou zijn eerder specialistische expertise in te roepen.

De belangen van de professe vallen nu eenmaal meer op als men samen met andere beroepsgroepen één richtlijn probeert te formuleren. Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling kan zelfs worden gezien als een relatief vredelievende manier om een nog onopgeloste territoriumstrijd te beslechten. Men kan dan zelfs begrip opbrengen voor de hardnekkige discussies met vergezochte argumenten in multidisciplinaire werkgroepen.

Abstract

Wiersma Tj. Conflict of interest and the NHG guidelines. *Huisarts Wet* 2010;53(1):55-8.

The Dutch College of General Practitioners guidelines are prepared according to a well-described procedure to guarantee their quality. In general, this has been successful, although the translation of evidence into recommendations remains susceptible to subjectivity. The judgement of those who compose the guidelines might be influenced by financial, professional, or intellectual interests. The author describes a number of instances where conflict of interest possibly influenced the content of NHG guidelines and gives three ways to diminish this problem. First, professional prejudice can be avoided by including NHG members without specific expertise in the area under study in working parties for guidelines, even when the guidelines are for major topics such as cardiovascular risk management, asthma, COPD, or diabetes mellitus. Second, subject experts with extensive or long-term relationships with the pharmaceutical industry should be excluded from working parties. Lastly, experts with an intellectual interest in certain recommendations, such as those associated with their own research, should be excluded from discussions about these recommendations.

Drie maatregelen om belangenverstrengeling verder in toom te houden

In dit artikel is een aantal voorbeelden gegeven van NHG-Standaarden waar belangenverstrengeling mogelijk sporen heeft nagelaten. Met zekerheid bewezen is een en ander niet, want niemand weet hoe de richtlijnen eruit hadden gezien als er andere personen in de werkgroepen gezeten hadden. Anders gezegd: er is geen onafhankelijke gouden standaard. Nu dwingen deze voorbeelden ook weer niet tot de conclusie dat het maar droevig gesteld is met de objectiviteit. De NHG-Standaarden worden ontwikkeld volgens een vaste procedure, die ten doel heeft vertekening zoveel mogelijk te neutraliseren. De procedure omvat systematische *searches* in uitgebreide literatuurdatabases, besprekingen in de staf van de afdeling, een uitgebreide commentaaronde onder externe referenten en uiteindelijk een autorisatiecommissie van onafhankelijke en kritische geesten. Het resultaat komt tot stand na uitgebreide discussies en onderhandelingen, en is in de regel een ingepolderde variant van eerdere, verdergaande voorstellen. Dit is een ingewikkeld, maar gedegen proces dat zijn vruchten afwerpt: over het geheel genomen valt het reusachtig mee met de belangenverstrengeling in de NHG-Standaarden.

Maar dit betekent niet dat het NHG op zijn lauweren kan gaan rusten. Iedereen heeft belangen, die soms lastig herkenbaar zijn en uit onverwachte hoeken kunnen opduiken. Dat geldt in het bijzonder voor ziektebeelden waarnaar veel onderzoek wordt verricht, waarover veel (gepromoveerde) deskundigheid voorhanden is en waarvoor veel medicamenten worden ontwikkeld. De deskundigen in kwestie ontmoeten elkaar veelvuldig op nascholingsdagen en congressen, en dat zet een rem op écht dissidente geluiden. Zeker bij deze ziektebeelden dreigt het gevaar dat de NHG-werkgroep

die daarvoor een richtlijn probeert te ontwikkelen overbevolkt raakt met deskundigen die hun eigen, vaak complexe intellectuele, professionele en soms ook financiële belangen meebrengen. Voor de afdeling Richtlijnontwikkeling en de niet speciaal deskundige huisartsen in de werkgroep wordt het dan moeilijk om voldoende tegenspel te bieden. Ook angst voor verstoring van de in het kleine Nederland alom aanwezige goede relaties speelt hierbij soms een rol. Om dit soort verkleuring te vermijden, moeten de NHG-werkgroepen ook op gebieden waar deskundigheid ruim voorhanden is aanzienlijk meer plaats inruimen voor huisartsen die géén bijzondere expertise hebben aangaande het ziektebeeld in kwestie. De ervaring van praktiserende NHG-leden is onmisbaar voor de evenwichtige weging van *evidence*, en de aloude filosofie dat standaarden moeten worden gemaakt voor maar ook door huisartsen verdient krachtige ondersteuning.

Een tweede maatregel is deskundigen die uitgebreide en langdurige relaties hebben met farmaceutische bedrijven voortaan uit de werkgroepen te weren. Sinds enkele jaren is het bij NHG-Standaarden gebruikelijk dat de medewerkers een formulier invullen over mogelijk strijdige belangen, en dat zulke belangen worden gepubliceerd indien aanwezig. Maar daarmee zijn die belangen nog niet daadwerkelijk geneutraliseerd.

Het onderzoeksmateriaal waarop evidence-based richtlijnen berusten is wereldwijd toegankelijk, dus de hang aan deskundigheid – die ook bij andere richtlijnontwikkelingsorganisaties nog wijdverbreid is – is op de keper beschouwd weinig rationeel. Momenteel is het NHG, in overeenstemming met een recent advies van de Inspectie voor de Gezondheidszorg,²⁰ in gesprek met andere organisaties die adviezen en richtlijnen maken om daarin één lijn te trekken.

Tot slot zou men, om intellectuele belangen te neutraliseren, onderzoekers kunnen uitsluiten van discussies over aanbevelingen die rechtstreeks verband houden met hun eigen onderzoek. Hun bijdrage blijft dan beperkt tot het ophelderen van eventuele inhoudelijke onduidelijkheden. Een dergelijke maatregel kan iedere overschatting van de betekenis van het eigen werk effectief indammen.

Met genoemde ruimere betrokkenheid van praktiserende NHG-leden zonder specifieke wetenschappelijke interesse, inperking van de rol van deskundigen met uitgebreide belangen en beperking van het stemrecht van direct intellectueel betrokkenen zullen de NHG-Standaarden ook in de komende decennia de toets der kritiek met glans kunnen doorstaan.

Literatuur

- 1 Nederlands Huisartsen Genootschap. Procedures voor de ontwikkeling van NHG-Standaarden: 'Het procedureboek'. Utrecht: NHG, 2009. http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden.htm, geraadpleegd november 2009.
- 2 Wiersma Tj, Burgers JS. Het formuleren van aanbevelingen. In: Van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ, Swinkels JA, Van Barneveld TA, Van de Klundert JLM, redactie. Evidence-based richtlijnontwikkeling: Een leidraad voor de praktijk. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2004. p. 172-90.

- 3 Van der Waart MAC, Dekker FW, Nijhoff S, Thiadens HA, Van Weel C, Helder M, et al. NHG-Standaard Cara bij volwassenen: behandeling. Huisarts Wet 1992;35:437-43.
- 4 Geijer RMM, Van Schayck CP, Van Weel C, Sachs APE, Van der Zwan AAC, Bottema BJAM, et al. NHG-Standaard COPD: behandeling. Huisarts Wet 1997;40:430-42.
- 5 Smeele IJM, Van Weel C, Van Schayck CP, Van der Molen T, Thoonen B, Schermer T, et al. NHG-Standaard COPD (tweede herziening). Huisarts Wet 2007;50:362-79.
- 6 Rutten GEHM, De GrauwWJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, Van der Does FEE, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (tweede herziening). In: Wiersma Tj, Boukes FS, Geijer RMM, Goudswaard AN, redactie. NHG-Standaarden voor de huisarts 2008. Houten; Bohn Stafleu Van Loghum, 2008.
- 7 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. Lancet 2005;366:1279-89.
- 8 Holleman F, Hoekstra JBL, Gerders VEA, De Vries JH. Onderzoek naar pioglitazon als secundaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met diabetes mellitus type 2: onvoldoende bewijs. Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:358-60.
- 9 NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement. In: Wiersma Tj, Boukes FS, Geijer RMM, Goudswaard AN, redactie. NHG-Standaarden voor de huisarts 2008. Houten; Bohn Stafleu Van Loghum, 2008.
- 10 Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al; Incremental Decrease in End points through Aggressive Lipid lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:2437-45.
- 11 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-78.
- 12 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fuchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35.
- 13 Rooijackers-Lemmens E, Van Balen FAM, Opstelten W, Wiersma Tj. NHG-Standaard Otitis externa. Huisarts Wet 1995;38:265-71.
- 14 Oudega R, Van Weert H, Stoffers HEJH, Sival PPE, Schure RI, Delamarre Jet al. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose. Huisarts Wet 2008;51:24-37.
- 15 Damoiseaux RAMJ, Van Balen FAM, Leenheer WAM, Kolnaar BGM. NHG-Standaard Otitis media acuta. Huisarts Wet 2006;49:615-21.
- 16 Johnston ME, Brouwers MC, Browman GP. Keeping cancer guidelines current: results of a comprehensive prospective literature monitoring strategy for twenty clinical practice guidelines. Int J Technol Assess Health Care 2003;19:646-55.
- 17 Burgers JS, Bailey JV, Klazinga NS, Van Der Bij AK, Grol R, Feder G; AGREE COLLABORATION. Inside guidelines: comparative analysis of recommendations and evidence in diabetes guidelines from 13 countries. Diabetes Care 2002;25:1933-9.
- 18 Van Essen GA, Bueving HJ, Voordouw ACG, Berg HF, Van der Laan JR, Van Lidt de Jeude CP, et al. NHG-Standaard Influenza en influenza-vaccinatie. www.nhg.org.
- 19 Bueving HJ, Bernsen RM, De Jongste JC, Van Suijlekom-Smit LW, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomised double-blind placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:488-93.
- 20 Inspectie voor de gezondheidszorg. Behandelrichtlijnen en geneesmiddelenformulieren vatbaar voor beïnvloeding door farmaceutische industrie. Den Haag: IZG, 2009.