

Bijlagen conceptmodules cluster Neuro-oncologie

Inhoudsopgave

	Bijlagen richtlijnmodules Gliomen bij module 5.1.1 Algemene behandelprincipes	3
	Bijlagen bij module 5.1.2. Mate van resectie	8
	Bijlagen bij module 5.1.3. Monitoring.....	17
5	Bijlagen bij module 5.1.4. Fluorescentie technieken	26
	Bijlagen Hersenmetastasen bij module 4.6 Systemische therapie hersenmetastasen longcarcinoom.....	38
	Bijlagen bij module 4.7 Systemische therapie hersenmetastasen mammacarcinoom	51

10

Bijlagen richtlijnmodules Gliomen bij module 5.1.1 Algemene behandelprincipes

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

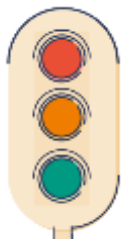
5 Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- 10
- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
 - De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
 - Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
 - Een inschatting van de implementatietermijn.

15

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

30

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht uitkomstmaat	per	Verkeerslicht (sub)aanbeveling	per

Aanbeveling 1: Geef voorkeur aan een maximaal veilige resectie nadat de patiënt in een MDO besproken is de volgende aspecten zijn afgewogen: Wens van de patiënt; Reseceerbaarheid; Multifocaliteit of bilateraliteit; Leeftijd en kwetsbaarheid (Zie module <u>Behandelingen kwetsbaren/ouderen voor aandachtspunten de behandeling van ouderen/kwetsbare patiënten met een glioblastoom</u>)	Sterk De aanbeveling is sterk opgeschreven (patiënt dient te worden besproken in MDO om aspecten te bespreken), maar de daaruitvolgende behandeling is patient afhankelijk.	Voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	LICHT GROEN
--	---	---	--------------------

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	Ongewenste praktijkvariatie Module met verouderde en versnipperde informatie		
2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	<1000		
3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	Nee		
4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling: N.v.t. Aanbeveling (patiënt bespreken en aspecten meewegen in besluitvorming) sluit aan bij de klinische praktijk	<i>Voorbeelden</i>	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?

a) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	<i>Voortschrijding/voortgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid</i>		
b) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines</i>		
c) Patiënt/ cliënt (naasten)	<i>Kennis, vaardigheden, houding, compliance</i>		
d) Sociale context	<i>Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap</i>		
e) Organisatorische context	<i>Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren</i>		
f) Economische en politieke context	<i>Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)</i>		

5. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	N.v.t. Aanbeveling (patiënt bespreken en aspecten meewegen in besluitvorming) sluit aan bij de klinische praktijk
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	N.v.t.
7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	< 1 jaar
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	Nee Aanbeveling (patiënt bespreken en aspecten meewegen in besluitvorming) sluit aan bij de klinische praktijk

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.

Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.

Bijlagen bij module 5.1.2. Mate van resectie

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

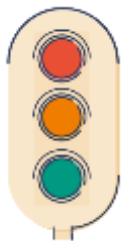
5 Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- 10
- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
 - De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
 - Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
 - Een inschatting van de implementatietermijn.

15

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

30

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht uitkomstmaat per	Verkeerslicht (sub)aanbeveling per
Aanbeveling 1 - 3	Sterk (doe/ gebruik)	Overall bewijskracht □ L	LICHT GROEN

5 Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
9. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	Ongewenste praktijkvariatie Nieuwe evidentie		
10. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	< 1000		
11. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	De module Hooggradig glioom > Neurochirurgie > Fluorescentie technieken is verbonden aan deze module en kan niet los worden gezien van deze module.		
12. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	<i>Voorbeelden</i>	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?
g) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	<i>Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid</i>		

h) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines</i>		
i) Patiënt/ cliënt (naasten)	<i>Kennis, vaardigheden, houding, compliance</i>		
j) Sociale context	<i>Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap</i>		
k) Organisatorische context	<i>Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren</i>		
l) Economische en politieke context	<i>Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)</i>		

5

13. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	☐ Professional ☐ Beroepsvereniging
14. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	N.v.t.
15. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	< 2 jaar
16. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	Nee

5 **Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

10 *De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.*

15 *Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.*

20

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling – 1	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
------------------------	---

5 Risk of Bias tables

A standard risk of bias evaluation was not performed. However, an assessment of the risk of bias for individual studies was conducted to identify any additional concerns that might warrant downgrading.

10 Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Radical surgical resection with molecular margins is associated with improved survival in IDH wild-type glioblastoma	Ongewenste studieopzet
Supramaximal resection: retrospective study on IDH-wildtype Glioblastomas based on the new RANO-Resect classification	Ongewenste studieopzet
The role of lobectomy in glioblastoma management: A systematic review and meta-analysis	Ongewenste vergelijking
Intra-axial Supratentorial Tumours Resection under Fluorescein Guidance with 560 nm Yellow Filter: A Cross-sectional Study	Ongewenste vergelijking
The Infiltrative Margins in Glioblastoma: Important Is What Has Been Left behind	Ongewenste studieopzet
Incorporating Supramaximal Resection into Survival Stratification of IDH-Wildtype Glioblastoma: A Refined Multi-institutional Recursive Partitioning Analysis	Ongewenste vergelijking
Anatomy-guided resections for paralimbic tumors in the temporo-insular region: combining tumor and epilepsy surgery concepts	Ongewenste studiepopulatie
Combined Fluorescence-Guided Surgery with 5-Aminolevulinic Acid and Fluorescein in Glioblastoma: Technical Description and Report of 100 Cases	Ongewenste studieopzet
Applying the en-bloc technique in corpus callosum glioblastoma surgery contributes to maximal resection and better prognosis: a retrospective study	Ongewenste vergelijking
SUPRAMAX-study: supramaximal resection versus maximal resection for glioblastoma patients: study protocol for an international multicentre prospective cohort study (ENCRAM 2201)	Ongewenste studieopzet
Protocol digest of a phase III randomized trial of gross total resection versus possible resection of fluid-attenuated inversion recovery-hyperintense lesion on MRI for newly diagnosed supratentorial glioblastoma: JCOG2209 (FLAMINGO)	Ongewenste studieopzet

Literature search strategy

Cluster/richtlijn: Cluster neuro-oncologie/ Gliomen
Uitgangsvraag/modules:

UV2a Wat is de beste neurochirurgische behandelingsstrategie bij een patiënt met een vermoedelijk hooggradig glioom op beeldvorming?	
UV2a.1 Wat is de effectiviteit van supratotale/supramaximale/supramarginale resectie ten opzichte van (sub)totale resectie bij patiënten met een vermoedelijk hooggradig glioom op beeldvorming?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 11 november 2024
Periode: vanaf 2020	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan: https://new.rayyan.ai/reviews/1223168/screening
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/	
Deduplication: voor het ontdebellen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: (Hooggradig) glioom Supratotal/ supramaximal/ supramarginal resection →De sleutelartikelen worden gevonden met deze search. →Om te voorkomen dat er referenties worden gemist waarbij niet duidelijk in titel of abstract is beschreven om welke graad glioom het gaat is er breder gezocht dan alleen hooggradig glioom.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 11 november 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies vanaf 2020 over supratotale/supramaximale/supramarginale resectie bij (hooggradig) glioom. De literatuurzoekactie leverde 194 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	24	13	25
RCT	36	21	46
Observationele studies	109	67	123
Totaal	169	101	194*

*in Rayyan

5 Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
#1	'glioma'/exp OR 'gliomatosis cerebri'/exp OR glioma*:ti,ab,kw OR astrocytoma*:ti,ab,kw OR oligoastrocytoma*:ti,ab,kw OR xanthoastrocytoma*:ti,ab,kw OR glioblastoma*:ti,ab,kw OR oligodendroglioma*:ti,ab,kw OR ganglioglioma*:ti,ab,kw OR (((glia OR glial) NEAR/3 (tumor* OR tumour*)):ti,ab,kw)	224691
#2	'surgical margin'/exp OR (((supratotal* OR 'supra total*' OR supramax* OR 'supra max*' OR supramarg* OR 'supra marg*' OR supracomplete OR 'supra complete' OR 'maximal extent') NEAR/3 (resect* OR excision* OR surg* OR craniotom* OR craniostom*)):ti,ab,kw) OR sptr:ti,ab,kw	28063
#3	#1 AND #2 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	349
#4	#3 AND [2020-2025]/py	237
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*:ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*:ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*:ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*:ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data	1075925

	base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base':ab)) OR metasyntheses*:ti,ab OR 'meta syntheses':ti,ab	
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4138382
#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8481820
#8	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR (allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR ((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (score* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	15518470
#9	#4 AND #5 - SR	24
#10	#4 AND #6 NOT #9 - RCT	36
#11	#4 AND (#7 OR #8) NOT (#9 OR #10) - observationeel	109
#12	#9 OR #10 OR #11	169

Ovid/Medline

#	Searches	Results
---	----------	---------

1	exp Glioma/ or glioma*.ti,ab,kf. or astrocytoma*.ti,ab,kf. or oligoastrocytoma*.ti,ab,kf. or xanthoastrocytoma*.ti,ab,kf. or glioblastoma*.ti,ab,kf. or oligodendroglioma*.ti,ab,kf. or ganglioglioma*.ti,ab,kf. or ((glia or glial) adj3 (tumor* or tumour*)).ti,ab,kf.	146606
2	exp "Margins of Excision"/ or ((supratotal* or 'supra total*' or supramax* or 'supra max*' or supramarg* or 'supra marg*' or supracomplete or 'supra complete' or 'maximal extent') adj3 (resect* or excision* or surg* or craniotom* or craniostom*)).ti,ab,kf. or sptr.ti,ab,kf.	5626
3	(1 and 2) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	213
4	limit 3 to yr="2020 -Current"	146
5	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	787934
6	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2802130
7	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4875671
8	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*)).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs	5829231

	or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	
9	4 and 5 - SR	13
10	(4 and 6) not 9 - RCT	21
11	(4 and (7 or 8)) not (9 or 10) - observatieel	67
12	9 or 10 or 11	101

Bijlagen bij module 5.1.3. Monitoring

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

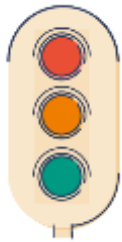
5 Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- 10
- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
 - De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
 - Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
 - Een inschatting van de implementatietermijn.

15

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht uitkomstmaat per	Verkeerslicht (sub)aanbeveling per
Aanbeveling 1 - 3	Sterk	Overall bewijskracht □ VL	LICHT GROEN: vul tabel A in

5 Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
17. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	Ongewenste praktijkvariatie Nieuwe evidentie + het brede gevoel dat deze techniek die bij een gelijke tumor (laaggradig glioom) wordt toegepast, ook patiëntrelevante voordelen zou kunnen bieden bij hooggradig glioom.		
18. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	< 1000		
19. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	Monitoring en fluorescentie (tevens module) zijn (ook) verbonden aan de module mate van resectie. Echter, de aanbeveling uit deze module kan los worden gezien.		
20. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	<i>Voorbeelden</i>	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?
m) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie) ?	Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid		

n) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines</i>	<i>Voor het toepassen van de techniek is een ervaren multidisciplinair team nodig die de procedure ook geregeld uitvoert om ervaring op peil te houden.</i>	
o) Patiënt/ cliënt (naasten)	<i>Kennis, vaardigheden, houding, compliance</i>	<i>Niet in elk centrum beschikbaar waardoor patiënt mogelijk wordt doorgestuurd.</i>	
p) Sociale context	<i>Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap</i>		
q) Organisatorische context	<i>Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren</i>		
r) Economische en politieke context	<i>Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)</i>		

21. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	☐ Professional ☐ Zorgverzekeraars/ NZa
22. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	
23. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	☐ < 2 jaar
24. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	Nee

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.

Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.

Risk of Bias tables

A standard risk of bias evaluation was not performed. However, an assessment of the risk of bias for individual studies was conducted to identify any additional concerns that might warrant downgrading.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
The PROGRAM study: Awake mapping versus asleep mapping versus no mapping for high-grade glioma resections: Study protocol for an international multicenter prospective three-arm cohort study	Protocol
The SAFE-trial: Safe surgery for glioblastoma multiforme: Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia. Study protocol for a multicenter prospective randomized controlled trial	Protocol
Effect of awake craniotomy in glioblastoma in eloquent areas (GLIOMAP): a propensity score-matched analysis of an international, multicentre, cohort study	Includeerde in Sattari 2023
Impact of intraoperative stimulation mapping on high-grade glioma surgery outcome: a meta-analysis	Review van 2019
Intraoperative glioblastoma surgery-current challenges and clinical trials: An update	Ongewenste studieopzet
Novel strategies in glioblastoma surgery aim at safe, super-maximum resection in conjunction with local therapies	Ongewenste studieopzet
Emerging operative strategies in neurosurgical oncology	Ongewenste studieopzet
The extent of resection of T2-flair hyperintense area for eloquent glioblastomas: outcomes analysis between awake and general anesthesia patients	Ongewenste vergelijking
Awake vs. asleep motor mapping for glioma resection: a systematic review and meta-analysis	Ongewenstestudiepopulatie
Review of Intraoperative Adjuncts for Maximal Safe Resection of Gliomas and Its Impact on Outcomes	Ongewenstestudiepopulatie
Neurological outcomes following awake and asleep craniotomies with motor mapping for eloquent tumor resection	Ongewenstestudiepopulatie
Comparison of operative outcomes of eloquent glioma resection performed under awake versus general anesthesia: A systematic review and meta-analysis	Ongewenstestudiepopulatie
Awake language mapping for cerebral glioma surgery	Protocol
Supratotal Resection of Gliomas With Awake Brain Mapping: Maximal Tumor Resection Preserving Motor, Language, and Neurocognitive Functions	Ongewenste vergelijking
Awake craniotomy vs surgery under general anesthesia for resection of supratentorial lesions	Ongewenste studiepopulatie
Intraoperative monopolar mapping during 5-ALA-guided resections of glioblastomas adjacent to motor eloquent areas: evaluation of resection rates and neurological outcome	Ongewenste vergelijking
Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma	Ongewenste studieopzet
Awake craniotomy for brain tumor resection: The rule rather than the exception?	Review gezocht tot 2012
Awake craniotomy in glioma surgery: Is it necessary?	Ongewenste studieopzet
Glioma surgery with awake language mapping versus generalized anesthesia: a systematic review	Ongewenstestudiepopulatie
Diffusion tensor imaging versus intraoperative subcortical mapping for glioma resection: a systematic review and meta-analysis	Ongewenste vergelijking
Functional and oncological outcomes after right hemisphere glioma resection in awake versus asleep patients: a systematic review and meta-analysis	Ongewenstestudiepopulatie
Impact of combined use of intraoperative MRI and awake microsurgical resection on patients with gliomas: a systematic review and meta-analysis	Ongewenste vergelijking en uitkomsten
Impact of awake mapping on overall survival and extent of resection in patients with adult diffuse gliomas within or near eloquent areas: a retrospective propensity score-matched analysis of awake craniotomy vs. general anesthesia	Ongewenste studieopzet
Awake craniotomy versus craniotomy under general anesthesia without surgery adjuncts for supratentorial glioblastoma in eloquent areas: a retrospective matched case-control study	Ongewenste studieopzet
Role of intraoperative neurophysiological monitoring during fluorescence-guided resection surgery	Ongewenstestudiepopulatie
Impact of function-guided glioma treatment on oncological outcome in the elderly	Ongewenste vergelijking
Onco-functional outcome after resection for eloquent glioblastoma (OFO): A propensity-score matched analysis of an international, multicentre, cohort study	Ongewenste vergelijking
Triple motor mapping: Transcranial, bipolar, and monopolar mapping for supratentorial glioma resection adjacent to motor pathways	Ongewenste studieopzet

Brain Cancer Progression: A Retrospective Multicenter Comparison of Awake Craniotomy Versus General Anesthesia in High-grade Glioma Resection	Ongewenste studieopzet
Technical nuances of awake brain tumor surgery and the role of maximum safe resection	Ongewenste vergelijking
Functional and oncological outcomes following awake surgical resection using intraoperative cortico-subcortical functional mapping for supratentorial gliomas located in eloquent areas	Ongewenste studieopzet
The patients' view: impact of the extent of resection, intraoperative imaging, and awake surgery on health-related quality of life in high-grade glioma patients-results of a multicenter cross-sectional study	Ongewenste studieopzet
Awake craniotomy for high-grade gliomas - a prospective cohort study in a UK tertiary-centre	Ongewenste vergelijking
Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: A meta-analysis	Review searched till 2010
Awake craniotomy for resection of supratentorial glioblastoma: a systematic review and meta-analysis	Ongewenste studieopzet
Resection of the contrast-enhancing tumor in diffuse gliomas bordering eloquent areas using electrophysiology and 5-ALA fluorescence: evaluation of resection rates and neurological outcome, A systematic review and meta-analysis	Ongewenste vergelijking

Literature search strategy

Cluster/richtlijn: Cluster neuro-oncologie/ Gliomen	
Uitgangsvraag/modules: UV2a Wat is de beste neurochirurgische behandelingsstrategie bij een patiënt met een vermoedelijk hooggradig glioom op beeldvorming? UV2a.2 Wat is de effectiviteit van monitoring ten opzichte van geen monitoring bij patiënten met een vermoedelijk hooggradig glioom op beeldvorming?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 11 november 2024
Periode: vanaf 2010 (Witt-Hamer)	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan: https://new.rayyan.ai/reviews/1223112/screening
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Deduplication: voor het ontdebellen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: (Hooggradig) glioom Intraoperative monitoring → De sleutelartikelen worden gevonden met deze search, m.u.v.: Het artikel van Gupta (Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia for resection of intrinsic lesions of eloquent cortex-A prospective randomised study), deze is te oud (2007). Twee artikelen van De Witt Hamer zijn Conference Abstracts ('Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: A meta-analysis/ Journal of Neurosurgery 2012 117:2 (A426-)' en 'Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: A meta-analysis'/ Neuro-Oncology 2011 13 SUPPL. 3 (iii154-)). → Om te voorkomen dat er referenties worden gemist waarbij niet duidelijk in titel of abstract is beschreven om welke graad glioom het gaat is er breder gezocht dan alleen hooggradig glioom.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 11 november 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies vanaf 2010 over intraoperatieve monitoring bij chirurgie voor (hooggradig) glioom. De literatuurzoekactie leverde 1543 unieke treffers op.	

5 Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	118	86	131
RCT	197	94	257
Observationele studies	881	761	1155
Totaal	1196	941	1543*

Embase.com

No.	Query	Results
#1	'glioma'/exp OR 'gliomatosis cerebri'/exp OR glioma*:ti,ab,kw OR astrocytoma*:ti,ab,kw OR oligoastrocytoma*:ti,ab,kw OR xanthoastrocytoma*:ti,ab,kw OR glioblastoma*:ti,ab,kw OR oligodendroglioma*:ti,ab,kw OR ganglioglioma*:ti,ab,kw OR (((glia OR glial) NEAR/3 (tumor* OR tumour*)):ti,ab,kw)	224691
#2	'awake craniotomy'/exp OR 'brain mapping'/exp OR 'intraoperative monitoring'/exp OR (((awake* OR 'brain map*' OR 'language map*' OR mapping OR monitoring) NEAR/3 (craniotomy* OR craniostom* OR resect* OR surg* OR intrasurg* OR operat* OR intraoperat* OR 'intra operat*' OR peroperat* OR 'per operat*')):ti,ab,kw) OR 'awake brain map*':ti,ab,kw	65800
#3	#1 AND #2 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2471
#4	#3 AND [01-01-2010]/sd	2034
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR (((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	1075925
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4138382
#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8481820
#8	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR	15518470

	((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#9	#4 AND #5 - SR	118
#10	#4 AND #6 NOT #9 - RCT	197
#11	#4 AND (#7 OR #8) NOT (#9 OR #10) - observationeel	881
#12	#9 OR #10 OR #11	1196

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	exp Glioma/ or glioma*.ti,ab,kf. or astrocytoma*.ti,ab,kf. or oligoastrocytoma*.ti,ab,kf. or xanthoastrocytoma*.ti,ab,kf. or glioblastoma*.ti,ab,kf. or oligodendroglioma*.ti,ab,kf. or ganglioglioma*.ti,ab,kf. or ((glia or glial) adj3 (tumor* or tumour*)).ti,ab,kf.	146606
2	(exp Craniotomy/ and exp Wakefulness/) or exp Brain Mapping/ or exp Monitoring, Intraoperative/ or ((awake* or 'brain map*' or 'language map*' or mapping or monitoring) adj3 (craniotom* or craniostom* or resect* or surg* or intrasurg* or operat* or intraoperat* or 'intra operat*' or peroperat* or 'per operat*')).ti,ab,kf. or 'awake brain map*'.ti,ab,kf.	141586
3	(1 and 2) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	2312
4	limit 3 to dt="20100101-20241111"	1743
5	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	787934
6	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2802130
7	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4875671
8	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or	5829231

	matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	
9	4 and 5 - SR	86
10	(4 and 6) not 9 - RCT	94
11	(4 and (7 or 8)) not (9 or 10) - observationeel	761
12	9 or 10 or 11	941

Bijlagen bij module 5.1.4. Fluorescentie technieken

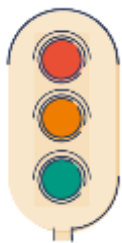
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

5 Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- 10
- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
 - De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
 - Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
 - Een inschatting van de implementatietermijn.
- 15

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

30

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht uitkomstmaat per	Verkeerslicht (sub)aanbeveling per
1-3	Sterk	Overall bewijskracht Range bewijskracht van alle uitkomstmaten ☐ L ☐ VL	☐ LICHT GROEN : vul tabel A in

5 Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
25. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	Ongewenste praktijkvariatie Nieuwe evidentie		
26. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	<1000		
27. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	De module monitoring en mate van resectie zijn verbonden aan de module fluorescentie. Echter, de aanbeveling uit deze module kan los worden gezien.		
28. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	<i>Voorbeelden</i>	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?
s) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	<i>Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid</i>		
t) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines</i>		
u) Patiënt/ cliënt (naasten)	<i>Kennis, vaardigheden, houding, compliance</i>		

v) Sociale context	<i>Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap</i>		
w) Organisatorische context	<i>Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren</i>	Eenmalig een filter inbouwen als het centrum daarover nog niet beschikt. Dit is geen grote belemmering.	
x) Economische en politieke context	<i>Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)</i>		
29. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	☐ Professional ☐ Beroepsvereniging ☐ Ziekenhuis(bestuurder)	30. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	☐ Professional ☐ Beroepsvereniging ☐ Ziekenhuis(bestuurder)
31. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	N.v.t.	32. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	N.v.t.
Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	< 2 jaar	Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	< 2 jaar

Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	Nee	Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	Nee
---	-----	---	-----

5 **Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

10 *De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.*

15 *Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.*

20

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling – 1	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
------------------------	---

25

Risk of Bias tables

Risk of bias Table (randomized controlled trials; based on Cochrane risk of bias tool and suggestions by the CLARITY Group at McMaster University)

30 Research question: What is the effectiveness of fluorescence compared to no fluorescence in patients with a suspected high-grade glioma on imaging?

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	LOW Some concerns HIGH
Picart, 2024	Probably yes Reason: Using an Interactive Web Response System (ClinInfo system) in a 1:1 randomization ratio stratified by institution. The influence of the	Probably yes Reason: The 5-ALA (20 mg/kg body weight; Medac) or placebo (ascorbic acid) was prepared in vials that had a similar appearance	Probably yes Reason: Patients were blinded, healthcare providers and outcome assessors were not blinded.. Both treatments had the same appearance	Probably yes Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group. Patients with missing data were excluded from analysis	Probably yes Reason: All relevant outcomes were reported except for health-related quality of life as indicated in the method.	Probably no Reason: No description of how neurological outcomes were measured.	Low some concerns (for neurological outcomes)

	randomization at institution level is uncertain.	nce and administered orally 3–5 hours before the incision. Whether the allocation is concealed for the health care providers and outcome assessors was not reported.	e. To maintain blindness, all patients were protected from intense light during 24 hours following surgery. (blinding of data collectors and analysts not reported)	per-protocol.			
Shi, 2022	Probably no Reason: No details about the randomization process.	Probably no Reason: No details about the allocation process.	Definitely no Reason: Patients in the control group did not get injection before the surgery.	Probably yes Reason: The reason of exclusion after randomization was listed. The potential influence of these exclusion is uncertain.	Probably yes Reason: All the outcomes were reported.	Probably yes Reason: No other problems noted.	HIGH (Bias in randomization, blinding)
Stumme r, 2011	Definitely yes Reason: Randomization was performed by the Clinical Research Organization Clinstud GmbH, using a dynamic randomization algorithm that accounted	Probably no Reason: No details about the allocation process.	Definitely no Reason: Patients in the control group did not get solutions of 5-ALA orally before the surgery.	Probably yes Reason: The number of exclusion the reasons were not reported. The study stopped early due to statistical significance of primary efficacy end points	Probably yes Reason: a combined end point of risks and neurological deficits was attempted; the influence of using this combined end point is uncertain.	Definitely no Reason: Trial sponsored by industry.	Some concerns (Bias in blinding Industry sponsored trial, a combined end point was used)

	for the covariates age (≤ 55 or > 55 years), KPS score (70–80 or > 80), the vicinity of tumor to eloquent brain regions (based on the surgeon's judgment), and study surgeon.			. The potential influence of these exclusion is uncertain.			
--	--	--	--	--	--	--	--

Table of excluded studies

Reference	Reden
Fluorescein-guided resection of newly diagnosed high-grade glioma: Impact on extent of resection and outcome	Ongevenste studieopzet
Clinical effectiveness of sodium fluorescein-guided microsurgery in patients with high-grade gliomas	Ongevenste studieopzet
Maximal Safe Resection in Glioblastoma Surgery: A Systematic Review of Advanced Intraoperative Image-Guided Techniques	Ongewenste uitkomst
Gross total resection with fluorescence could lead to improved overall survival rates: a systematic review and meta-analysis	Ongewenste vergelijking
Review of Intraoperative Adjuncts for Maximal Safe Resection of Gliomas and Its Impact on Outcomes	Ongewenste uitkomst
Comparison of fluorescein sodium, 5-ALA, and intraoperative MRI for resection of high-grade gliomas: A systematic review and network meta-analysis	Waarin Stummer 2011 gevonden
Intraoperative 5-ALA fluorescence-guided resection of high-grade glioma leads to greater extent of resection with better outcomes: a systematic review	Oude systematische review dan Naik 2022
FUTURE-GB: functional and ultrasound-guided resection of glioblastoma - a two-stage randomised control trial	protocol
Photodynamic Therapy for Glioblastoma: Illuminating the Path toward Clinical Applicability	Ongewenste vergelijking
Utility of 5-ALA for resection of CNS tumours other than high-grade gliomas: a protocol for a systematic review	Protocol
Towards an Established Intraoperative Oncological Favorable Tool: Results of Fluorescein-Guided Resection from a Monocentric, Prospective Series of 93 Primary Glioblastoma Patients	Ongevenste studieopzet
Nanoparticles drug delivery for 5-aminolevulinic acid (5-ALA) in photodynamic therapy (PDT) for multiple cancer treatment: a critical review on biosynthesis, detection, and therapeutic applications	Ongevenste studieopzet
Sodium fluorescein and 5-aminolevulinic acid fluorescence- guided biopsy in brain lesions: a systematic review and meta-analysis	Ongewenste vergelijking
Sonodynamic therapy for adult-type diffuse gliomas: past, present, and future	achtergrond studie
A systematic review and meta-analysis of fluorescent-guided resection and therapy-based photodynamics on the survival of patients with glioma	ongevenste studiepopulatie
Fluorescence-guided resection of intradural spinal tumors: a systematic review and meta-analysis	ongevenste studiepopulatie
5-Aminolevulinic acid for enhanced surgical visualization of high-grade gliomas: a prospective, multicenter study	Ongevenste studieopzet
Intraoperative ultrasound for surgical resection of high-grade glioma and glioblastoma: a meta-analysis of 732 patients	Ongewenste vergelijking
Refining Glioblastoma Surgery through the Use of Intra-Operative Fluorescence Imaging Agents	achtergrond studie

Intraoperative Fluorophores: An Update on 5-Aminolevulinic Acid and Sodium Fluorescein in Resection of Tumors of the Central Nervous System and Metastatic Lesions-A Systematic Review and Meta-Analysis	Geen relevante studie gevonden
Turning on the light for brain tumor surgery: A 5-aminolevulinic acid story	Ongevenste studieopzet
Association of 5-aminolevulinic acid fluorescence guided resection with photodynamic therapy in recurrent glioblastoma: a matched cohort study	Ongewenste vergelijking
Fluorescence and Intraoperative Ultrasound as Surgical Adjuncts for Brain Metastases Resection: What Do We Know? A Systematic Review of the Literature	ongevenste studiepopulatie,Ongewenste vergelijking
Intraoperative MRI-Guided Resection Is Not Superior to 5-Aminolevulinic Acid Guidance in Newly Diagnosed Glioblastoma: A Prospective Controlled Multicenter Clinical Trial	Ongewenste vergelijking
Resection of the contrast-enhancing tumor in diffuse gliomas bordering eloquent areas using electrophysiology and 5-ALA fluorescence: evaluation of resection rates and neurological outcome,Âa systematic review and meta-analysis	Ongevenste studieopzet

Literature search strategy

Cluster/richtlijn: Cluster neuro-oncologie/ Gliomen	
Uitgangsvraag/modules: UV2a Wat is de beste neurochirurgische behandelingsstrategie bij een patiënt met een vermoedelijk hooggradig glioom op beeldvorming? UV2a.3 Wat is de effectiviteit van fluorescentie ten opzichte van geen fluorescentie bij patiënten met een vermoedelijk hooggradig glioom op beeldvorming?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 11 november 2024
Periode: vanaf 2006	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	Rayyan: https://new.rayyan.ai/reviews/1223044/screening
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Deduplication: voor het ontdebellen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: (Hooggradig) glioom Fluorescentie Chirurgie →De sleutelartikelen worden gevonden met deze search. →Om te voorkomen dat er referenties worden gemist waarbij niet duidelijk in titel of abstract is beschreven om welke graad glioom het gaat is er breder gezocht dan alleen hooggradig glioom.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 11 november 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies vanaf 2006 over fluorescentie bij chirurgie voor (hooggradig) glioom. De literatuurzoekactie leverde 1318 unieke treffers op.	

5

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	123	89	128
RCT	233	171	305
Observationele studies	852	379	885
Totaal	1208	639	1318*

*in Rayyan

Zoekstrategie

Embase.com

No.	Query	Results
-----	-------	---------

#1	'glioma'/exp OR 'gliomatosis cerebri'/exp OR glioma*:ti,ab,kw OR astrocytoma*:ti,ab,kw OR oligoastrocytoma*:ti,ab,kw OR xanthoastrocytoma*:ti,ab,kw OR glioblastoma*:ti,ab,kw OR oligodendroglioma*:ti,ab,kw OR ganglioglioma*:ti,ab,kw OR ((glia OR glial) NEAR/3 (tumor* OR tumour*)):ti,ab,kw)	224691
#2	'aminolevulinic acid'/exp OR 'fluorescein'/exp OR 'indocyanine green'/exp OR '5 aminofluorescein'/exp OR 'fluorophore'/exp OR 'fluorescence analysis'/exp OR fluorescen*:ti,ab,kw OR fluorescein*:ti,ab,kw OR 'aminolevulinic acid':ti,ab,kw OR 'aminolaevulinic acid':ti,ab,kw OR 'amino levulinic acid':ti,ab,kw OR 'amino laevulinic acid':ti,ab,kw OR '5 aminolevulin*:ti,ab,kw OR '5 aminolaevulin*:ti,ab,kw OR '5 amino levulin*:ti,ab,kw OR '5 amino laevulin*:ti,ab,kw OR '5 ala':ti,ab,kw OR 'indocyanine green':ti,ab,kw OR '5 aminofluorescein*:ti,ab,kw OR fluorophore*:ti,ab,kw	789032
#3	'surgery'/exp OR 'surgical patient'/exp OR 'surgical risk'/exp OR 'perioperative period'/exp OR 'surgery'/lnk OR surgic*:ti,ab,kw OR surger*:ti,ab,kw OR operation*:ti,ab,kw OR operative:ti,ab,kw OR presurg*:ti,ab,kw OR preoperati*:ti,ab,kw OR perisurg*:ti,ab,kw OR perioperati*:ti,ab,kw OR postsurg*:ti,ab,kw OR postoperati*:ti,ab,kw OR nonsurg*:ti,ab,kw OR nonoperatic*:ti,ab,kw OR intraoperat*:ti,ab,kw OR 'intra operat*:ti,ab,kw OR intrasurg*:ti,ab,kw OR peroperat*:ti,ab,kw OR 'per operat*:ti,ab,kw OR neurosurg*:ti,ab,kw OR resect*:ti,ab,kw OR craniotom*:ti,ab,kw OR craniostom*:ti,ab,kw	8268079
#4	#1 AND #2 AND #3 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND [2006-2025]/py	1972
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*:ti,ab	1075925
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4138382
#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8481820
#8	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*:ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*:ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*:ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*:ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel	15518470

	group*:ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (score* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#9	#4 AND #5 - SR	123
#10	#4 AND #6 NOT #9 - RCT	233
#11	#4 AND (#7 OR #8) NOT (#9 OR #10) - observationeel	852
#12	#9 OR #10 OR #11	1208

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	exp Glioma/ or glioma*.ti,ab,kf. or astrocytoma*.ti,ab,kf. or oligoastrocytoma*.ti,ab,kf. or xanthoastrocytoma*.ti,ab,kf. or glioblastoma*.ti,ab,kf. or oligodendroglioma*.ti,ab,kf. or ganglioglioma*.ti,ab,kf. or ((glia or glial) adj3 (tumor* or tumour*)).ti,ab,kf.	146606
2	exp Aminolevulinic Acid/ or exp Fluorescein/ or exp Indocyanine Green/ or fluorescen*.ti,ab,kf. or fluorescein*.ti,ab,kf. or 'aminolevulinic acid'.ti,ab,kf. or 'aminolaevulinic acid'.ti,ab,kf. or 'amino levulinic acid'.ti,ab,kf. or 'amino laevulinic acid'.ti,ab,kf. or '5 aminolevulin*'.ti,ab,kf. or '5 aminolaevulin*'.ti,ab,kf. or '5 amino levulin*'.ti,ab,kf. or '5 amino laevulin*'.ti,ab,kf. or '5 ala'.ti,ab,kf. or 'indocyanine green'.ti,ab,kf. or '5 aminofluorescein*'.ti,ab,kf. or fluorophore*.ti,ab,kf.	651792
3	exp Surgical Procedures, Operative/ or exp Specialties, Surgical/ or su.fs. or exp Perioperative Period/ or surgic*.ti,ab,kf. or surger*.ti,ab,kf. or operation*.ti,ab,kf. or operative.ti,ab,kf. or presurg*.ti,ab,kf. or preoperati*.ti,ab,kf. or perisurg*.ti,ab,kf. or perioperati*.ti,ab,kf. or postsurg*.ti,ab,kf. or postoperati*.ti,ab,kf. or nonsurg*.ti,ab,kf. or nonoperatic*.ti,ab,kf. or intraoperat*.ti,ab,kf. or 'intra operat*'.ti,ab,kf. or intrasurg*.ti,ab,kf. or peroperat*.ti,ab,kf. or 'per operat*'.ti,ab,kf. or neurosurg*.ti,ab,kf. or resect*.ti,ab,kf. or craniotom*.ti,ab,kf. or craniostom*.ti,ab,kf.	5923015
4	(1 and 2 and 3) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	1628
5	limit 4 to yr="2006 -Current"	1484
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	787934
7	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled	2802130

	trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4875671
9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multident* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5829231
10	5 and 6 - SR	89
11	(5 and 7) not 10 - RCT	171
12	(5 and (8 or 9)) not (10 or 11) - observationeel	379
13	10 or 11 or 12	639

Bijlagen Hersenmetastasen bij module 4.6 Systemische therapie hersenmetastasen longcarcinoom

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

5

Toelichting

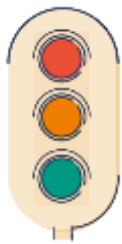
Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

10

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

15

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

30

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht uitkomstmaat per	Verkeerslicht (sub)aanbeveling per
Aanbevelingen	Zwak en Sterk	Range bewijskracht van alle uitkomstmaten □ L □ VL	ORANJE: gebruik tabel B LICHT GROEN: vul tabel A in

5 Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Nieuwe evidentie		
Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	☐ < 5000		
Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	Nee		
Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	<i>Voorbeelden</i>	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	<i>Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid</i>		
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines</i>		
Patiënt/ cliënt (naasten)	<i>Kennis, vaardigheden, houding, compliance</i>		
Sociale context	<i>Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap</i>		

Organisatorische context	<i>Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren</i>		
Economische en politieke context	<i>Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)</i>		

Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	☐ Professional
Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	N.v.t. Aanbevelingen sluiten aan bij vorige versie module en sluiten aan bij klinische praktijk.
Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	☐ < 1 jaar
Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	Nee

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

- 5 *De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.*
- 10 *Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.*
- 15 **Risk of Bias tables**

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients/healthcare providers/data collectors/outcome assessors/data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
Camidge, 2018	Definitely yes Reason: Randomized in a 1:1 ratio	Probably no Reason: not reported	Definitely no Reason: Open-label	Probably yes Reason: discontinuation was larger in the control group (78/138) compared to the intervention group (41/137).	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely no Reason: Trial designed by sponsor.	High
Chua, 2010	Probably yes Reason: Randomized	Probably no Reason: not reported	Definitely no Reason: Open-label	Probably yes Reason: loss to follow-up is equal across groups.	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably no: Reason: Funding for medical editorial assistance was provided by Schering- Plough Corporation. The authors thank ProEd Communications, Inc., for medical editorial assistance. All authors report no relevant financial conflicts of interest.	Some concerns
Edelman, 2010	Definitely yes	Probably no Reason: not reported	Definitely no Reason: Open-label	Probably no:	Definitely yes	Probably no:	Some concerns

	Reason: Randomized in a 1:1 ratio			Reason: Not reported	Reason: All relevant outcomes were reported.	Reason: First author is consultant at Eli Lilly. Last author is employer at Eli Lilly	
Guerrieri, 2004	Probably yes Reason: Randomization.	Definitely no Reason: Not reported.	Definitely no Reason: Not reported.	Probably no Reason: NA	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably no Reason: Not reported	High
Lee, 2008	Probably no Reason: Not reported	Probably no Reason: Not reported	Definitely no Reason: Open label	Definitely yes Reason: In the WBRT-first arm, 4 patients (17.4%) could not receive any chemotherapy because of deterioration of performance status (2 patients) or early death (2 patients), defined as death during or within 4 weeks after the completion of WBRT, whereas the other 19 patients received the same chemotherapy according to the protocol. In the primary chemotherapy arm, after WBRT, 10 patients could not receive	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely no Reason: Financial support from Hoffman-La Roche. Trials were designed by sponsor. Authors received grant support, consulting fees, lecture fees, and fees for serving on advisory boards from various pharmaceutical companies.	High

				further chemotherapy because of deterioration of ECOG PS (7 patients) or early death (3 patients).			
Lee, 2014	Probably yes Reason: Randomization	Definitely no Reason: Not reported	Definitely no Reason: Not reported	Definitely no Reason: WBRT + erlotinib N=3 received no erlotinib, all died before treatment N=1 did not receive WBRT at all/ N=5 did not WBRT for 5 consecutive days, due to: - administrative or technical reasons (3) - delayed consent (1) - machine capacity (1) WBRT + placebo N=2 did not receive placebo, 1 died before treatment, 1 progressed before treatment. N=6 did not WBRT for 5 consecutive days, due to	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes Reason: Funded by Cancer Research UK, University College London and University College London Hospital Comprehensive Biomedical Research Centre. The funders had no role in the design of the study; the collection, analysis, and interpretation of the data; the writing of the manuscript; and the decision to submit the manuscript for publication.	High

				- administrative or technical reasons (3) - RT related toxicity (1) - bank holiday (2)			
Lim, 2014	Probably yes Reason: Randomization	Definitely no Reason: Choice of chemotherapy regimen was left to the investigator's discretion.	Definitely no Reason: Not Reported	Probably yes Reason: Intervention: 4 excluded; 3 received gefinitib, 1 received crizotinib Control: 3 excluded; 2 received gefinitib, 1 received gemcitabine	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely no Reason: Funded by Samsung Biomedical Research Institute Grant (SMX1132531) and by Elekta Korea research funds. The authors have no personal financial or institutional interest in any of the drugs, materials or devices described in this article.	High
Liu, 2010	Probably yes Reason: Randomization.	Definitely no Reason: Not reported	Definitely no Reason: Not reported	Probably no Reason: Not reported	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes Reason: Not reported.	High
Neuhaus, 2010	Probably yes Reason: Randomization.	Definitely no Reason: Not reported	Definitely no Reason: Open-label	Probably no Reason: Not Reported	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably no: Reason: Funded by GlaxoSmithkline	High
Park, 2016	Definitely yes Reason:	Definitely yes	Definitely no Reason: Open-label	Probably yes	Definitely yes	Definitely no	Some concerns

	Randomized in a 1:1 ratio	Reason: Use of a random web-based allocation system		Reason: 69% of patients in the intervention group and 75% of patients in control group discontinued	Reason: All relevant outcomes were reported.	Reason: Authors received grant support, consulting fees, personal fees, lecture fees, and fees for serving on advisory boards from various pharmaceutical companies. The funder designed the trial in collaboration with the LUX-Lung 7 steering committee	
Pesce, 2012	Definitely yes Reason: Use of minimisation method	Probably no Reason: Not reported	Definitely no Reason: Open-label	Definitely no Reason: Discontinuation in the intervention group (3/16) higher compared to the control group (3/43).	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely no Reason: The trial was supported with free drug supply and an unrestricted educational grant by Essex Chemie (subsidiary of Schering-Plough), Switzerland and AstraZeneca (Switzerland). It has also been funded by the Swiss State Secretariat for Education and Research (SER). Some authors were consultant for pharmaceutical companies.	High
Peters, 2017	Definitely yes Reason: Block-stratified	Definitely yes Reason: Use of an interactive or Web-based response system	Definitely no Reason: Open label	Definitely yes Reason: loss to follow-up not	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely no Reason: Financial support from	Some concerns

	randomization in a 1:1 ratio			reported; at the time of analysis, 68 patients (45%) had discontinued treatment in the alectinib group and 105 (70%) had discontinued treatment in the crizotinib group		Hoffman-La Roche. Trials were designed by sponsor. Authors received grant support, consulting fees, lecture fees, and fees for serving on advisory boards from various pharmaceutical companies.	
Quantin, 2010	Definitely yes Reason: Randomized in a 1:1 ratio	Definitely yes Reason: Use of computer-generated lists.	Probably no: Reason: Not reported.	Probably no: Reason: Not reported.	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes: Reason: This study was supported by Essai Therapeutique Neo-Adjuvante (Montpellier) and Clinical Research Department of the Montpellier Academic Hospital. The authors declare no conflicts of interest.	Low
Reungwetwattana, 2018	Definitely yes Reason: Randomized in a 1:1 ratio.	Probably yes Reason: Not reported.	Definitely yes Reason: Double-blinded trial.	Probably no: Reason: Not reported.	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely no Reason: Trial was funded by the sponsor and was designed by the principal investigators (the first and last authors) and the sponsor. The sponsor was responsible for the collection and analysis of the data and had a role in data interpretation.	Some concerns

Schuler, 2016	Definitely yes Reason: Randomized in a 2:1 ratio	Probably no Reason: Not reported	Definitely no Reason: Open label	Probably no Reason: Not reported	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely no Reason: Nearly all authors have an conflict of interest, underpowered study	HIGH
Shaw, 2017	Definitely yes Reason: Randomized in a 1:1 ratio. Use of block randomization (block size 4).	Definitely yes Reason: randomization list using a validated automated system.	Definitely no Reason: Open-label.	Definitely no Reason: 82 (71%) of 115 patients in the ceritinib group versus 108 (93%) of 116 patients in the chemotherapy group had discontinued (including the three patients who discontinued chemotherapy before starting treatment), with 33 (29%) versus eight (7%) continuing to receive treatment.	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely no Reason: Funded by Novartis Pharmaceuticals Corporation. Authors received grant support, consulting fees, personal fees, lecture fees, and fees for serving on advisory boards from various pharmaceutical companies.	High
Solomon, 2018	Definitely yes Reason: Randomized in a 1:1 ratio.	Probably no Reason: Not reported.	Definitely no Reason: Open-label.	Definitely no Overall patientsgroup (with and without BM): crossover to crizotinib treatment in the chemotherapy arm (70%).	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely no Reason: Funded by Pfizer. Authors received grant support, consulting fees, personal fees, lecture fees, and fees for serving on advisory boards from various	High

						pharmaceutical companies.	
Soria, 2017	Definitely yes Reason: randomized via use of Interactive Response Technology.	Definitely yes Reason: Centralized allocation Reason: Use via interactive response technology	Definitely no Reason: Open label	Definitely yes Reason: Higher discontinuation in the control group (145) compared to intervention group (94)	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely no Funded by Novartis Pharmaceuticals Corporation	High
Sperduto, 2013	Definitely yes Reason: Permuted block design	Probably no Reason: Not reported	Definitely no Reason: Not reported	Definitely yes Reason: zero in all arms	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably no Reason: not reported	High
Yang, 2017	Definitely yes Reason: Randomized in a 1:1 ratio	Definitely yes Reason: Use of web-based random allocation system	Definitely no Reason: Open label	Definitely yes Reason: 80/85 patients in the treatment group and 66/91 in the control group discontinued.	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably no Reason: funded by pharmaceutical industries	Some concerns
Yu, 2022	See SR for full RoB	See SR for full RoB	See SR for full RoB	See SR for full RoB	See SR for full RoB	See SR for full RoB	See SR for full RoB
Zheng, 2022	Definitely yes Reason: Block-stratified randomization in a 2:1 ratio	Definitely yes Reason: Use of an interactive or Web-based response system	Definitely yes Reason: Clinical staff involved in the study at investigative sites and the funder's	Definitely no Reason: Discontinuations similar across groups for the discontinued treatment due to	Definitely no Reason: NCT record lists 12 outcomes and but data not reported for all outcomes (not stated	Definitely no Reason: Hoffmann-La Roche was involved in the study design, data collection, data	See SR for full RoB

			drug safety and medical monitoring staff had access to information outlining the treatments assigned to individual patients during the study to monitor safety and to do routine data cleaning activities. However, the independent review committee remained masked to treatment assignment, and funder personnel did not have access to efficacy and safety summaries by treatment group, before the formal reporting of study results Independent review committee-assessed the outcome	withdrew consent (1 vs. 1); primary analysis based on ITT; no cross-over allowed	why data reported for some but not all outcomes)	analysis, data interpretation, and writing of the Article	
--	--	--	--	---	---	--	--

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

10

- 15

- 30

Bijlagen Conceptmodules Cluster Neuro-oncologie
 Commentaarfase april 2025

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	Nieuwe evidentie		
Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	< 1000		
Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	Nee		
Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	<i>Voorbeelden</i>	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	<i>Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid</i>		
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines</i>		
Patiënt/ cliënt (naasten)	<i>Kennis, vaardigheden, houding, compliance</i>		
Sociale context	<i>Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap</i>		

Organisatorische context	<i>Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren</i>		
Economische en politieke context	<i>Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)</i>		

Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	Patiënt/ cliënt (naaste) Professional
Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	N.v.t. Aanbevelingen sluiten aan bij de klinische praktijk.
Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	< 1 jaar
Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	Nee

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

- 5 *De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.*
- 10 *Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.*

15 Risk of Bias tables

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients/healthcare providers/data collectors/outcome assessors/data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
André, 2023	Definitely yes Reason: Block randomization with an interactive web-based system.	Definitely yes Reason: Independent biostatistician performed the randomization.	Definitely no Reason: Open-label trial (patients and investigators remained unmasked to treatment), outcomes assessed by blinded independent central review (blinding of data collectors and analysts not reported).	Definitely no Reason: Only 1/406 lost to follow up in the intervention group.	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes Reason: Funding by industry. Many patients discontinued treatment, but have been taken into account in the analyses.	Low (progression-free survival)
Cao, 2015	Definitely yes Reason: Eligible patients were randomly assigned to two arms.	Probably no Reason: Not described.	Definitely no Reason: Open-label trial, some outcomes (brain imaging examinations) were reviewed by one blinded radiologist (blinding of data collectors and	Probably yes Reason: Proportion of missing outcome data was higher in the intervention group (10/50) compared to the control group (3/50).	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes Reason: Funding by industry.	Some concerns (overall survival) Some concerns (toxicity) High (intracranial response) Some concerns (progression-free survival)

			analysts not reported).				
Cortés, 2015	Definitely yes Reason: Stratified randomization. The randomization used block sizes of six and the randomization was done with a validated random number generator implemented with an interactive voice or web response system.	Definitely yes Reason: Randomization performed by an external company.	Definitely no Reason: Open-label, treatment was not masked for clinicians and patients. The trial team was masked to treatment allocation and results until the first main analysis (blinding of data collectors and analysts not reported).	Probably no Reason: All patients, in intervention groups and control group, discontinued study treatment before data collection cutoff, but mostly due to progressive disease.	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes Reason: Funding by industry (provided most of the study drugs, and had a role in study design, data collection, and data analysis).	Low (overall survival) Some concerns (toxicity) Some concerns (progression-free survival) High (intracranial response)
Cortés, 2017	Definitely yes Reason: Patients were randomized centrally (1:1) via an interactive response system to one of two treatment groups. Randomization was stratified with a permuted block scheme by geographical region; previous eribulin use; and receptor status. Investigators were unaware of the block sizes (of 4)	Definitely yes Reason: Independent contract research organization responsible for creating and administering the randomization scheme.	Definitely no Reason: Open-label trial. After randomization, patients and investigators were aware of treatment assignments (blinding of data collectors and analysts not reported).	Definitely no Reason: No patients lost to follow-up.	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes Reason: Funding by industry.	Low (overall survival) Some concerns (toxicity) Some concerns (progression-free survival) High (intracranial response)

	used in the randomization.						
Hurvitz, 2024	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no Reason: Randomization was carried out with the use of an interactive web-based system, and was stratified according to hormonereceptor status (positive or negative), previous treatment with pertuzumab, and history of visceral disease.	Probably no Reason: Not described. Subgroup analysis.	Definitely no Reason: Open-label trial. Patients and investigators were not masked to the treatment administered. Outcomes were assessed by independent central review.	Probably yes Reason: Not described. 48.6% of intervention group and 82.0% of control group discontinued treatment, but not specified whether this concerns patients with brain metastases.	Probably yes Reason: Sub-group analysis.	Probably yes Reason: Funding by industry.	Low (progression-free survival) High (intracranial response)
Krop, 2015	Definitely yes Reason: Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio with the use of a hierarchical, dynamic randomization scheme through an interactive voice-response system. Stratification factors were world region, the number of prior	Probably no Reason: Not described. Subgroup analysis.	Definitely no Reason: Open-label trial (patients and care providers not blinded). Study investigators masked (blinding of data collectors and analysts not reported).	Probably no Reason: Not described.	Probably yes Reason: Subgroup analysis.	Probably yes Reason: Funding by industry.	Low (overall survival) Some concerns (toxicity) High (Time to neurological symptoms) Some concerns (progression-free survival)

	chemotherapy regimens for unresectable, locally advanced or metastatic disease, and disease involvement.						
Lin, 2011	Probably no Reason: Not described.	Probably no Reason: Not described.	Definitely no Reason: Open-label trial. Outcomes (brain imaging) were assessed by a central independent review.	Probably yes Reason: All patients discontinued treatment for different reasons (62% of intervention group due to progressive disease, compared to 33% in control group).	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes Reason: Funding by industry. Funder had a role in data collection, data analysis, and interpretation of the data. Study was closed early.	Some concerns (toxicity) Low (intracranial response)
Murthy, 2020	Probably no Reason: Patients were randomly assigned and stratified based on brain metastases, ECOG-performance-status, and geographic region. Yet, the process of randomization is not described.	Probably yes Reason: An independent data and safety monitoring committee oversaw the conduct of the trial.	Probably yes Reason: Double-blind trial. An independent data and safety monitoring committee oversaw the conduct of the trial. Outcomes (disease response and progression) were evaluated by blinded independent central review.	Probably no Reason: Not described.	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes Reason: Funding by industry.	Low (overall survival) Low (quality of life) Low (progression-free survival) Low (intracranial response)
Seligmann, 2020	Definitely yes	Probably no	Definitely no	Probably yes	Probably yes	Probably yes	Some concerns (overall survival)

	Reason: Sequential randomization via an automated system using a computer-generated algorithm. However, randomization was initially via stratified permuted blocks, and after the protocol amendment via minimization.	Reason: Not described.	Reason: Open-label trial. Not described whether data collectors, outcome assessors, and data analysts were blinded.	Reason: Due to high proportion of missing data, QoL results are not reported.	Reason: All relevant outcomes were reported. But due to limited trial recruitment, the planned formal hypothesis testing was not performed.	Reason: Funding by industry.	High (toxicity) High (time to neurological symptoms/neurocognitive decline) Some concerns (progression-free survival) High (intracranial response)
Tripathy, 2022	Probably no Reason: Not described.	Probably no Reason: Not described.	Definitely no Reason: Open-label trial. Not described whether data collectors, outcome assessors, and data analysts were blinded.	Probably yes Reason: 59 participants from both the intervention and control group terminated from study, but not specified how many were due to loss to follow-up.	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes Reason: Funding by industry.	Some concerns (overall survival) High (toxicity) Some concerns (progression-free survival) High (intracranial response)

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Seligmann	Too few patients

Literature search strategy

Cluster/richtlijn: Cluster neuro-oncologie/ RL Hersenmetastasen	
Uitgangsvraag/modules: Wat is de plaats van systemische therapie op hersenmetastasen van mammacarcinoom bij patiënten die niet eerder voor hersenmetastasen behandeld zijn/ die eerder behandeld zijn met radiotherapie?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 16 augustus 2024
Periode: vanaf 2018	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Alies Oost	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/	
Deduplication: voor het ontdebellen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: Hersenmetastasen van mammacarcinoom Systemische therapie (chemotherapie, her2neu targetted therapie, antihormonale therapie) → Het sleutelartikel wordt gevonden met deze search. → Er zal worden gescreende met ASreview.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 16 augustus 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies vanaf 2018 over systemische therapie (chemotherapie, her2neu targetted therapie, antihormonale therapie) bij hersenmetastasen van mammacarcinoom. De literatuurzoekactie leverde 1683 unieke treffers op.	

5

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	182	66	
RCT	396	245	
Observationele studies	984	268	
Totaal	1562	579	1683

Zoekstrategie

10

Embase.com

No.	Query	Results
#1	('brain metastasis'/exp OR (((brain OR cerebr* OR intracerebr* OR intracran* OR mening* OR brainstem*) NEAR/3 (metasta* OR micromet* OR macromet* OR oligomet* OR spread* OR carcinomatosis OR carcinosis OR secundar* OR seeding OR seeded OR disseminat* OR migrat* OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma*)):ti,ab,kw) OR 'intracranial activity':ti,ab,kw) AND ('breast tumor'/exp OR (((breast* OR mamma*) NEAR/3 (adenocarcinoma* OR adenomyoepithelioma* OR angiosarcoma* OR cancer* OR carcino* OR cystosarcoma* OR 'cysto sarcoma*' OR malignan* OR mass* OR metast* OR neoplas* OR phyllod* OR phylloid* OR phylloid* OR sarcoma* OR tumor* OR tumour*)):ti,ab,kw))	16323
#2	'systemic therapy'/exp OR (((systemic OR hormonal OR endocrin*) NEAR/3 (therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR 'chemotherapy'/exp OR chemo:ti,ab,kw OR chemotherap*:ti,ab,kw OR chemoimmuno*:ti,ab,kw OR electrochemo*:ti,ab,kw OR 'cytostatic agent'/exp OR 'cytostatic':ti,ab,kw OR 'anthracycline antibiotic agent'/exp OR anthracyclin*:ti,ab,kw OR 'alkylating agent'/exp OR alkylat*:ti,ab,kw OR '5fu'/exp OR 'fluorouracil'/exp OR 5fu:ti,ab,kw OR '5 fu':ti,ab,kw OR '5 fluorouracil':ti,ab,kw OR '5 fluoracil':ti,ab,kw OR '5 fluoro uracil':ti,ab,kw OR '5 fluoruracil':ti,ab,kw OR '5 fluoro uracil':ti,ab,kw OR 'carboplatin'/exp OR 'carboplatin':ti,ab,kw OR 'capecitabine'/exp OR 'capecitabin':ti,ab,kw OR 'cyclophosphamide'/exp OR 'cyclophosphamid*':ti,ab,kw OR 'cytoxan':ti,ab,kw OR 'cyclophosphan*':ti,ab,kw OR	2748384

	'docetaxel'/exp OR 'docetaxel':ti,ab,kw OR 'doxorubicin'/exp OR 'doxorubicin':ti,ab,kw OR 'epirubicin'/exp OR 'epirubicin':ti,ab,kw OR 'eribulin'/exp OR 'eribulin':ti,ab,kw OR 'gemcitabine'/exp OR 'gemcitabin':ti,ab,kw OR 'methotrexate'/exp OR 'mtx':ti,ab,kw OR 'methotrexat':ti,ab,kw OR 'paclitaxel'/exp OR 'paclitaxel':ti,ab,kw OR 'topotecan'/exp OR 'topotecan':ti,ab,kw OR 'vinorelbine tartrate'/exp OR 'vinorelbin':ti,ab,kw OR 'epidermal growth factor receptor 2'/exp OR (((her2* OR 'her 2*' OR 'epidermal growth factor receptor 2' OR erbb2 OR 'erbb 2') NEAR/4 (target* OR therap* OR inhibit*)):ti,ab,kw) OR 'trastuzumab'/exp OR 'trastuzumab':ti,ab,kw OR 'lapatinib'/exp OR 'lapatinib':ti,ab,kw OR 'pertuzumab'/exp OR 'pertuzumab':ti,ab,kw OR 't dm 1':ti,ab,kw OR 't dm1':ti,ab,kw OR 'tucatinib'/exp OR 'tucatinib':ti,ab,kw OR 'hormonal therapy'/de OR 'cancer hormone therapy'/exp OR 'antineoplastic hormone agonists and antagonists'/exp OR 'antiandrogen'/exp OR 'antiestrogen'/exp OR ((antineoplastic* NEAR/3 hormon*):ti,ab,kw) OR antiandrogen*:ti,ab,kw OR 'anti androgen':ti,ab,kw OR antiestrogen*:ti,ab,kw OR 'anti estrogen':ti,ab,kw OR antioestrogen*:ti,ab,kw OR 'anti oestrogen':ti,ab,kw OR (((androgen OR estrogen OR oestrogen) NEAR/3 (anti* OR antagonist* OR suppres*)):ti,ab,kw) OR 'anastrozole'/exp OR 'anastrozol':ti,ab,kw OR 'anastrozol':ti,ab,kw OR 'exemestane'/exp OR 'exemestan':ti,ab,kw OR 'fulvestrant'/exp OR 'fulvestrant':ti,ab,kw OR 'letrozole'/exp OR 'letrozol':ti,ab,kw OR 'megestrol'/exp OR 'megestrol':ti,ab,kw OR 'tamoxifen'/exp OR 'tamoxifen':ti,ab,kw OR 'tamoxifene':ti,ab,kw OR 'abemaciclib'/exp OR 'abemaciclib':ti,ab,kw OR 'alpelisib'/exp OR 'alpelisib':ti,ab,kw OR 'everolimus'/exp OR 'everolimus':ti,ab,kw OR 'olaparib'/exp OR 'olaparib':ti,ab,kw OR 'palbociclib'/exp OR 'palbociclib':ti,ab,kw OR 'pembrolizumab'/exp OR 'keytruda':ti,ab,kw OR 'lambrolizumab':ti,ab,kw OR 'pembrolizumab':ti,ab,kw OR 'ribociclib'/exp OR 'ribociclib':ti,ab,kw OR 'talazoparib'/exp OR 'talazoparib':ti,ab,kw	
#3	#1 AND #2 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT (('adolescent'/exp OR 'child'/exp OR adolescent*:ti,ab,kw OR child*:ti,ab,kw OR schoolchild*:ti,ab,kw OR infant*:ti,ab,kw OR girl*:ti,ab,kw OR boy*:ti,ab,kw OR teen*:ti,ab,kw OR teens*:ti,ab,kw OR teenager*:ti,ab,kw OR youth*:ti,ab,kw OR pediater*:ti,ab,kw OR paediatric*:ti,ab,kw OR puber*:ti,ab,kw) NOT ('adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR adult*:ti,ab,kw OR man:ti,ab,kw OR men:ti,ab,kw OR woman:ti,ab,kw OR women:ti,ab,kw))	5509
#4	#3 AND [2018-2024]/py	2488
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*:ti,ab	1054258
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4090488
#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8366847
#8	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor)	15323494

	NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*:ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*:ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*:ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*:ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*:ab OR 'relative risk*:ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#9	#4 AND #5 - SR	182
#10	#4 AND #6 NOT #9 - RCT	396
#11	#4 AND (#7 OR #8) NOT (#9 OR #10) - observatieel	984
#12	#9 OR #10 OR #11	1562

Ovid/Medline

#	Searches	Results
1	((Neoplasm Metastasis/ and Brain Neoplasms/) or ((brain or cerebr* or intracerebr* or intracran* or mening* or brainstem*) adj3 (metasta* or micromet* or macromet* or oligomet* or spread* or carcinomatosis or carcinosis or secondar* or seeding or seeded or disseminat* or migrat* or tumor* or tumour* or cancer* or carcinoma*)):ti,ab,kf. or 'intracranial activity'.ti,ab,kf.) and (exp Breast Neoplasms/ or ((breast* or mamma*) adj3 (adenocarcinoma* or adenomyoepithelioma* or angiosarcoma* or cancer* or carcino* or cystosarcoma* or 'cysto sarcoma*' or malignan* or mass* or metast* or neoplas* or phyllod* or phylloid* or phyloid* or sarcoma* or tumor* or tumour*)):ti,ab,kf.)	7190
2	((systemic or hormonal or endocrin*) adj3 (therap* or treatment*)):ti,ab,kf. or exp Chemoradiotherapy/ or exp Chemotherapy, Adjuvant/ or exp Consolidation Chemotherapy/ or exp Induction Chemotherapy/ or exp Maintenance Chemotherapy/ or exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ or chemo.ti,ab,kf. or chemotherap*.ti,ab,kf. or chemoimmuno*.ti,ab,kf. or electrochemo*.ti,ab,kf. or exp Cytostatic Agents/ or 'cytostatic*.ti,ab,kf. or exp Anthracyclines/ or anthracyclin*.ti,ab,kf. or exp Antineoplastic Agents, Alkylating/ or alkylat*.ti,ab,kf. or exp Fluorouracil/ or 5fu.ti,ab,kf. or '5 fu'.ti,ab,kf. or '5 fluorouracil'.ti,ab,kf. or '5 fluoracil'.ti,ab,kf. or '5 fluoro uracil'.ti,ab,kf. or '5 fluoruracil'.ti,ab,kf. or '5 fluoro uracil'.ti,ab,kf. or exp carboplatin/ or 'carboplatin'.ti,ab,kf. or exp Capecitabine/ or 'capecitabin*.ti,ab,kf. or exp Cyclophosphamide/ or 'cyclophosphamid*.ti,ab,kf. or 'cytoxan'.ti,ab,kf. or 'cyclophosphan*.ti,ab,kf. or exp Docetaxel/ or 'docetaxel'.ti,ab,kf. or exp doxorubicin/ or 'doxorubicin'.ti,ab,kf. or exp Epirubicin/ or 'epirubicin'.ti,ab,kf. or 'eribulin*.ti,ab,kf. or exp Gemcitabine/ or 'gemcitabin*.ti,ab,kf. or exp Methotrexate/ or 'mtx'.ti,ab,kf. or 'methotrexat*.ti,ab,kf. or exp paclitaxel/ or 'paclitaxel'.ti,ab,kf. or exp topotecan/ or 'topotecan'.ti,ab,kf. or 'vinorelbin*.ti,ab,kf. or exp Receptor, ErbB-2/ or ((her2* or 'her 2*' or 'epidermal growth factor receptor 2' or erbb2 or 'erbb 2') adj4 (target* or therap* or inhibit*)):ti,ab,kf. or exp Trastuzumab/ or trastuzumab.ti,ab,kf. or exp Lapatinib/ or 'lapatinib'.ti,ab,kf. or 'pertuzumab'.ti,ab,kf. or 't dm 1'.ti,ab,kf. or 't dm1'.ti,ab,kf. or 'tucatinib'.ti,ab,kf. or exp Antineoplastic Agents, Hormonal/ or exp Androgen Antagonists/ or exp Estrogen Antagonists/ or (antineoplastic* adj3 hormon*).ti,ab,kf. or antiandrogen*.ti,ab,kf. or 'anti androgen*.ti,ab,kf. or antiestrogen*.ti,ab,kf. or 'anti estrogen*.ti,ab,kf. or antioestrogen*.ti,ab,kf. or 'anti oestrogen*.ti,ab,kf. or ((androgen or estrogen or oestrogen) adj3 (anti* or antagonist* or suppres*)):ti,ab,kf. or exp Anastrozole/ or 'anastrozol*.ti,ab,kf. or 'anastrozol*.ti,ab,kf. or 'exemestan*.ti,ab,kf. or exp Fulvestrant/ or 'fulvestrant'.ti,ab,kf. or exp Letrozole/ or 'letrozol*.ti,ab,kf. or exp Megestrol/ or 'megestrol*.ti,ab,kf. or exp Tamoxifen/ or 'tamoxifen'.ti,ab,kf. or 'tamoxifene'.ti,ab,kf. or 'abemaciclib'.ti,ab,kf. or 'alpelisib'.ti,ab,kf. or exp Everolimus/ or 'everolimus'.ti,ab,kf. or 'olaparib'.ti,ab,kf. or 'palbociclib'.ti,ab,kf. or 'keytruda'.ti,ab,kf. or 'lambrolizumab'.ti,ab,kf. or 'pembrolizumab'.ti,ab,kf. or 'ribociclib'.ti,ab,kf. or 'talazoparib'.ti,ab,kf.	1200139
3	(1 and 2) not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not ((Adolescent/ or Child/ or Infant/ or adolescen*.ti,ab,kf. or child*.ti,ab,kf. or	2452

	schoolchild*.ti,ab,kf. or infant*.ti,ab,kf. or girl*.ti,ab,kf. or boy*.ti,ab,kf. or teen.ti,ab,kf. or teens.ti,ab,kf. or teenager*.ti,ab,kf. or youth*.ti,ab,kf. or pediater*.ti,ab,kf. or paediatric*.ti,ab,kf. or puber*.ti,ab,kf.) not (Adult/ or adult*.ti,ab,kf. or man.ti,ab,kf. or men.ti,ab,kf. or woman.ti,ab,kf. or women.ti,ab,kf.))	
4	limit 3 to yr="2018 -Current"	1061
5	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or syntheses*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or syntheses*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	768027
6	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2765044
7	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4803309
8	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (('OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5762246
9	4 and 5 - SR	66
10	(4 and 6) not 9 - RCT	245
11	(4 and (7 or 8)) not (9 or 10) - observatieel	268
12	9 or 10 or 11	579