



Advies Zorginstituut Nederland in een geschil over de uitvoering van de zorgverzekering

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft op 3 februari 2025 aan Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid, van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van botox-injecties in het sfincterapparaat bij obstipatie door een overactieve bekkenbodem.

Bij de adviesaanvraag heeft de SKGZ een kopie van het dossier gestuurd. Het Zorginstituut brengt een voorlopig advies uit, dat nog aangepast kan worden als uit het verslag van de hoorzitting en/of aanvullende stukken nieuwe feiten of omstandigheden naar voren komen.

In de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak op medisch-specialistische zorg omschreven. Dit komt overeen met de Zvw.

Vooraf merkt het Zorginstituut nog op dat zijn adviestaak beperkt is tot de vraag of verzoeker aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Dit betekent dat het Zorginstituut twee vragen beantwoordt. Namelijk, of de zorg in geschil onderdeel is van het basispakket en vervolgens of verzoeker op deze zorg is aangewezen. Dit laatste is een medische beoordeling. Er is een BIG-geregistreerde medisch adviseur betrokken bij de beoordeling van het geschil. Het Zorginstituut baseert het advies op de beschikbare informatie in het toegezonden dossier.

Het advies van het Zorginstituut kan geen betrekking hebben op een beslissing van verweerder op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

Situatie van verzoeker

Verzoeker is een man die al zestien jaar last heeft van obstructieve defecatie met onvoldedige lediging. Hiervoor is verzoeker sinds 2010 meermaals behandeld in Nederland, maar het gewenste effect bleef uit. Verzoeker heeft zich begin 2023 gewend tot een ziekenhuis in België. De behandelend specialist heeft voorgesteld om daar botox-injecties toe te passen in het sfincterapparaat van verzoeker. In april 2023 is de behandeling uitgevoerd, volgens verzoeker met succes. Voor vergoeding van deze behandeling heeft verzoeker een aanvraag ingediend bij verweerder.

Verweerder heeft de aanvraag afgewezen, omdat deze in zijn optiek niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Verweerder heeft hiertoe een literatuursearch verricht naar de toepassing van infiltratie met botox in de interne anale sfincter, maar licht dit niet verder toe. Dat de gevraagde behandeling niet voldoende bewezen effectief is, blijkt volgens verweerder ook uit het feit dat botox-injecties in de anale sfincter niet wordt aangeboden in het Groene Hart Ziekenhuis. Dit ziekenhuis beschouwt verweerder als hét expertisecentrum voor de aandoening van verzoeker.



Juridisch kader

Op grond van artikel 2.4, lid 1, van het Besluit zorgverzekering (Bzv) omvat geneeskundige zorg, zorg zoals onder meer medisch specialisten die plegen te bieden. Verder geldt dat de zorg moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.¹ Dit criterium bepaalt of een specifieke behandeling behoort tot het verzekerde pakket.

Nadat is vastgesteld dat een behandeling als een verzekerde prestatie is aan te merken, dient te worden vastgesteld of een individuele verzekerde naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen op de prestatie.² Dit betekent dat er een koppeling moet zijn tussen de zorgbehoefte (de medische indicatie) en de zorg die geleverd wordt. Het gaat derhalve om de vraag of in het individuele geval de verlangde zorg het aangewezen middel is om in het gezondheidstekort van de verzekerde te voorzien.

Beoordeling

De informatie in het dossier is medisch en juridisch beoordeeld.

Stand van de wetenschap en praktijk

Het in de Zvw gestelde criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' betreft één geïntegreerde wettelijke maatstaf, waarin beide elementen, wetenschap en praktijk, verenigd zijn. Bij de beoordeling of zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' wordt, zoals aangegeven in het rapport Beoordeling Stand van de wetenschap en praktijk, uitgegaan van de principes van evidence-based medicine (EBM).³ Hierbij wordt op gestructureerde wijze een literatuuronderzoek gedaan naar wetenschappelijke studies naar de te beoordelen behandeling.

Een positieve ervaring van één of enkele patiënten en behandelaars met een bepaalde behandeling is niet voldoende om te kunnen vertrouwen op de effectiviteit van een behandeling. Het effect moet namelijk ook zijn aangetoond in goed opgezette wetenschappelijke studies, en voor wat betreft toepassing in de praktijk blijkt dit veelal uit (onderbouwde) richtlijnen, consensusdocumenten of zorgstandaarden.

In eerste instantie is het aan de zorgverzekeraar om te beoordelen of zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Uit het dossier is op te maken dat verweerder dit heeft beoordeeld, maar licht verder in het geheel niet toe op basis van welke criteria in de literatuursearch hij tot het oordeel is gekomen dat de aangevraagde behandeling niet bewezen effectief is.

Achtergrond

De bij verzoeker gestelde diagnose is obstructieve defecatie op basis van een overactieve bekkenbodembodem. Bij een overactieve bekkenbodembodem functioneren de darm en anale sfincter normaal, maar worden de bekkenbodemspieren onbewust continu teveel aangespannen.⁴ Het aanspannen van de interne anale sfincter, de m. levator ani en de m. puborectalis, kan de doorgang door het rectum blokkeren en leiden tot obstructie tijdens defecatie. Door een overactieve bekkenbodembodem kunnen klachten ontstaan zoals onvolledige lediging, obstipatie en incontinentie.

¹ Art. 2.1 lid 2 Bzv

² Art. 2.1 lid 3 Bzv

³ Zie *Beoordeling van de stand van wetenschap en praktijk (2023)*. Te raadplegen via:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>

⁴ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5522794/>



Bij milde klachten volstaat in het algemeen conservatieve behandeling, zoals voorlichting, leefstijl- en dieetadviezen en bekkenbodetraining.⁵ Bij ernstigere klachten kan gekozen worden voor medicamenteuze behandeling middels lactulose, macrogol of magnesiumhydroxide. Tevens kan biofeedbacktherapie worden toegepast. Bij falen van biofeedbacktherapie en medicatie, is er geen andere standaardbehandeling. Bij aanhoudende klachten kan chirurgische behandeling overwogen worden, zoals sfincterotomie of botoxinjecties.

Om te bepalen of botoxinjectie bij obstipatie door overactieve bekkenbodemspieren voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk moet beoordeeld worden of botox-injecties, gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling, in dit geval conservatieve therapie (medicatie en biofeedbacktherapie).

Om antwoord op deze vraag te geven is een literatuuronderzoek verricht, waarbij gezocht is naar vergelijkende studies waarin de uitkomsten van botox-injecties in de bekkenbodem zijn vergeleken met de uitkomsten van conservatieve therapie. Daarnaast is gezocht naar relevante richtlijnen van chirurgen en MDL-artsen.

Verzoeker verwijst in zijn mail aan verweerder op 16 mei 2023 naar het artikel "Botulinum Toxin type A for the treatment of dyssynergic defaecation in adults, a systematic review" van Chaichanavichkij et al.⁶ In deze systematische review wordt op basis van elf studies geconcludeerd dat injectie met Botuline Toxine type A voor dyssynerge defecatie (obstipatie door overactieve bekkenbodemspieren), slecht is onderbouwd. Hiermee wordt bedoeld dat er geen bewijs is dat het werkt.

Literatuuronderzoek

Het Zorginstituut heeft op 12 maart 2025 een literatuuronderzoek verricht in Embase, Pubmed en Cochrane Central voor de periode van 1946 tot heden. De precieze zoekstrategie is te vinden in de bijlage (bijlage 1).

Na ontdebellen waren er 856 treffers. Deze zijn gescreend op titel en abstract waarbij er 827 artikelen geëxcludeerd werden en 29 artikelen geïnccludeerd. De meest recente systematische review (met meta-analyse) werd in 2023 gepubliceerd door Chu et al. Daarin werden vier gerandomiseerde trials (RCT's), acht prospectieve studies en twee retrospectieve observationele studies geïnccludeerd. De geïnccludeerde studies bevatten o.a. de geïnccludeerde studies van de systematische review die verzoeker had aangedragen (Chaichanavichkij, 2020) en komen tevens overeen met de gevonden studies van het huidige literatuuronderzoek.

Na de systematische review van Chu et al. uit 2023 zijn geen nieuwe RCT's of vergelijkende prospectieve studies gepubliceerd over botox-injecties bij obstipatie door een overactieve bekkenbodem. Wel werd een retrospectieve studie (Sun et al, 2024, n=50) en een enkelarmige cohort studie (Brisinda et al, 2025)

⁵ NHG richtlijn obstipatie. [Obstipatie | NHG-Richtlijnen](#)

⁶ Chaichanavichkij P, Vollebregt PF, Scott SM, Knowles CH. Botulinum toxin type A for the treatment of dyssynergic defaecation in adults: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2020 Dec;22(12):1832-1841. doi: 10.1111/codi.15120. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32403161.



gepubliceerd.^{7,8} De enkelarmige studie laat het Zorginstituut verder buiten beschouwing, omdat daarmee geen schatting van de relatieve effectiviteit van botox-injecties in het sfincterapparaat ten opzichte van de standaardbehandeling kan worden gemaakt. Ook de retrospectieve studie laat het Zorginstituut buiten beschouwing, omdat er RCT's en prospectieve studies beschikbaar zijn die hogere kwaliteit van bewijs leveren.

In de systematische review met meta-analyse van Chu et al. werden vier RCT's (You et al. 2001, Farid et al. 2009, Farid et al. 2009, Faried et al. 2010), acht prospectieve studies en twee retrospectieve observationele studies geïncludeerd met een totaal van 272 patiënten.⁹ De follow-up tijd was langer dan twaalf maanden in negen studies. In drie van de vier RCT's werden botox-injecties vergeleken met biofeedbacktherapie. Symptoomverbetering op korte termijn (tussen één week en twee maanden na botox-injectie) werd in vier studies (Farid 2009, Farid 2009, Faried 2010, Zhang 2014) gemeten met een gevalideerde obstipatie vragenlijst. In de overige studies werd symptoomverbetering mondeling uitgevraagd. Bij 66% van de patiënten was sprake van symptoomverbetering na botox injectie op korte termijn. Na twaalf maanden was bij 38% nog verbetering merkbaar.

Een meta-analyse op basis van drie RCT's naar de effectiviteit van botoxtherapie versus biofeedbacktherapie liet een grotere initiële symptoomverbetering na botox-injectie zien (OR=2.866, CI 1.224 tot 6.715, p=0,015), maar ook meer fecale of flatus incontinentie (OR=9.171, 95% CI 0.419 tot 200.590, p=0,159). De auteurs concluderen dat het bewijs voor botox-injecties momenteel zwak is en toekomstige RCT's van hoge kwaliteit met een homogene patiëntgroep nodig zijn om de effectiviteit te verifiëren.

De RCT's die opgenomen zijn in bovengenoemde systematische review, worden hieronder ook separaat beschreven.

Faried et al. (2010) beschrijft een RCT waarin 60 patiënten geïncludeerd werden.¹⁰ Drie groepen werden vergeleken: biofeedback training (n=20), botox injecties (n=20) en chirurgie (n=20). Er werd onder andere gekeken naar klinische verbetering, waarbij bedoeld werd dat patiënten een 'normale stoelgang' hadden (niet persen, geen manuele lediging van ontlasting, geen harde ontlasting, >3x per week ontlasting). Klinische verbetering na één maand trad op bij 50% van de patiënten na biofeedbacktraining, 75% na botox-injecties en 95% na chirurgie. Na één jaar was dit 30%, 35% en 70% respectievelijk. Er was geen sprake van *lost to follow-up*. De gemiddelde obstipatiescore na één jaar in de biofeedbackgroep was 16.1 vergeleken met 14.3 in de botox-injectiegroep.

⁷ Sun FF, Chen YQ, Jiang ZL, Ma L. Botulinum toxin type A injection combined with biofeedback in the treatment of spastic pelvic floor syndrome. *World J Clin Cases*. 2024 Aug 6;12(22):4905-4912. doi: 10.12998/wjcc.v12.i22.4905. PMID: 39109002; PMCID: PMC11238775.

⁸ Brisinda G, Fico V, Tropeano G, Cariati M, Altieri G, Misuriello F, Pepe G, Fransvea P, Chiarello MM. Outlet type constipation in adult patients treated with type A botulinum toxin: a cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2025 Jan 21;40(1):22. doi: 10.1007/s00384-024-04795-5. PMID: 39838040; PMCID: PMC11750880.

⁹ Chu CY, Su YC, Hsieh PC, Lin YC. Effectiveness and safety of botulinum neurotoxin for treating dyssynergic defecation: A systematic review and meta-analysis. *Toxicon*. 2023 Nov;235:107311. doi: 10.1016/j.toxicon.2023.107311. Epub 2023 Oct 8. PMID: 37816487.

¹⁰ Faried M, El Nakeeb A, Youssef M, Omar W, El Monem HA. Comparative study between surgical and non-surgical treatment of anismus in patients with symptoms of obstructed defecation: a prospective randomized study. *J Gastrointest Surg*. 2010 Aug;14(8):1235-43. doi: 10.1007/s11605-010-1229-4. Epub 2010 May 25. PMID: 20499203.



Er wordt geen separate vergelijkende analyse beschreven tussen biofeedbacktraining en botox-injecties.

Farid et al. (2009) beschrijft een RCT waarin 30 mannelijke patiënten met anismus geïnccludeerd zijn.¹¹ Patiënten werden ofwel behandeld met botox-injecties (n=15), ofwel chirurgie (partial division of puborectalis, n=15). Onder klinische verbetering werd verstaan dat patiënten hun normale defecatiepatroon weer ervoeren, vergelijkbaar met vóór het ontstaan van anismus. Initiële verbetering werd gevonden bij 86.7% van de patiënten na botox-injectie en bij 100% van de patiënten na chirurgie. Lange termijn verbetering (één jaar) werd gevonden bij respectievelijk 40% en 66.6% van de patiënten. Er wordt in dit artikel geen vergelijking beschreven tussen botox-injecties en biofeedbacktherapie.

In de andere RCT van Farid et al. (2009) werden 48 patiënten met anismus geïnccludeerd, waarbij patiënten gerandomiseerd werden in twee groepen van 24 personen: biofeedbacktherapie en botox-injecties.¹² De follow-up periode betrof één jaar. Onder klinische verbetering werd verstaan dat patiënten hun normale defecatiepatroon weer ervoeren, vergelijkbaar met hun defecatiepatroon van vóór het ontstaan van anismus. Dit werd geëvalueerd d.m.v. een vragenlijst na één maand en na één jaar. Initiële verbetering werd in de biofeedback groep bij 50% (twaalf personen) van de patiënten gevonden, met aanhoudend effect na één jaar bij 25% (zes personen) van de patiënten. In de botoxgroep werd initiële klinische verbetering gevonden bij 71% (zeventien personen) van de patiënten, en was deze verbetering nog aanwezig na één jaar bij 33.3% (acht personen) van de patiënten. Een significant verschil in initiële klinische verbetering werd gevonden tussen de botox groep en de biofeedbackgroep ($p = 0.008$), ten gunste van de botox-injectiegroep. Het verschil was echter niet meer significant na één jaar ($p = 0.23$). Er wordt geconcludeerd dat botox-injecties tijdelijk succesvol lijken te zijn voor behandeling van anismus, maar dat het lange termijn effect beperkt lijkt en verdere RCT's noodzakelijk zijn om de rol van botox-injecties in de behandeling van anismus beter te evalueren.

Er dient te worden vermeld dat er een vermoeden is van overlap van geïnccludeerde patiënten tussen de twee studies gepubliceerd door Farid et al, gezien de overeenkomende patiëntkarakteristieken en deels overlappende inclusieperiode binnen hetzelfde ziekenhuis.

De laatste RCT is van You et al. (2001), waarin tachtig patiënten werden gerandomiseerd die langer dan vijf jaar obstipatieklachten hadden. Twintig patiënten kregen botox toegediend in de puborectalis en externe anale sfincter, twintig patiënten ondergingen een posterieure myectomie van de interne sfincter en puborectalis en veertig patiënten volgden een biofeedbacktraining programma. De follow-up duur was langer dan één jaar en er was geen *lost to follow up*. In de botox-injectiegroep verbeterden de obstipatieklachten significant bij alle patiënten. Er wordt echter geen p-waarde vermeld in het abstract en het volledige artikel is niet beschikbaar. Hoe de obstipatieklachten vastgelegd zijn, is niet op te

¹¹ Farid M, Youssef T, Mahdy T, Omar W, Moneim HA, El Nakeeb A, Youssef M. Comparative study between botulinum toxin injection and partial division of puborectalis for treating anismus. *Int J Colorectal Dis.* 2009 Mar;24(3):327-34. doi: 10.1007/s00384s-008-0609-7. Epub 2008 Nov 29. PMID: 19039596.

¹² Farid M, El Monem HA, Omar W, El Nakeeb A, Fikry A, Youssef T, Yousef M, Ghazy H, Fouda E, El Metwally T, Khafagy W, Ahmed S, El Awady S, Morshed M, El Lithy R. Comparative study between biofeedback retraining and botulinum neurotoxin in the treatment of anismus patients. *Int J Colorectal Dis.* 2009 Jan;24(1):115-20. doi: 10.1007/s00384-008-0567-0. Epub 2008 Aug 22. PMID: 18719924.



maken uit het abstract. De gemiddelde sfincterspanning daalde van 140.8 mmHg naar 81,5 mmHg. Patiënten keerden echter vijf weken later terug naar de situatie van vóór de behandeling. In de biofeedbackgroep had 88% verbetering van de klachten, zonder complicaties. Uit de studie werd geconcludeerd dat biofeedback training van de anale sfincters en bekkenbodemspieren de beste behandeling is voor obstipatie ten gevolge van te actieve bekkenbodemspieren.

Richtlijnen

Er werden geen Nederlandse, overkoepelende Europese, of Amerikaanse richtlijnen gevonden waarin de behandeling met botox-injecties wordt beschreven bij obstipatie bij een overactieve bekkenbodem.¹³

Conclusie literatuuronderzoek

Er zijn vier relatief kleine RCT's verricht naar het effect van botox-injecties bij obstipatieklachten dooreen overactieve bekkenbodem. De studies laten zien dat er een initiële verbetering plaatsvindt van klachten na een botox-injectie, maar dat dit effect met tijd afneemt. Daarnaast is er kans op incontinentie van feces/flatulentie. De studies concluderen dat het bewijs voor botox-injecties bij obstipatie door een overactieve bekkenbodem momenteel zwak is en dat studies van hoge kwaliteit met een homogene patiëntgroep nodig zijn om de effectiviteit te verifiëren. Daarmee is er op dit moment onvoldoende bewijs om te kunnen concluderen dat botox-injecties bij obstipatie door een overactieve bekkenbodem voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Conclusie

Botox-injecties in het sfincterapparaat bij obstipatie op basis van een overactieve bekkenbodem voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk en komt niet voor vergoeding in aanmerking ten laste van de basisverzekering.

Het advies

Het Zorginstituut adviseert op basis van de beschikbare informatie in het dossier het volgende:

Botox-injecties in het sfincterapparaat bij obstipatie door een overactieve bekkenbodem maakt geen onderdeel uit van het basispakket.

¹³ 1. NHG richtlijn obstipatie. Diemel JM, Van den Hurk APJM, Muris JWM, Pijpers MAM et al. Publicatie: september 2010. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/obstipatie>
2. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, Chiarioni G, Ducrotte P, Gourcerol G, Hungin APS, Lamer P, Mendive JM, Pfeifer J, Rogler G, Scott SM, Simrén M, Whorwell P; Functional Constipation Guidelines Working Group. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. Neurogastroenterol Motil. 2020 Feb;32(2):e13762. doi: 10.1111/nmo.13762. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31756783.
3. Chang L, Chey WD, Imdad A, Almario CV, Bharucha AE, Diem S, Greer KB, Hanson B, Harris LA, Ko C, Murad MH, Patel A, Shah ED, Lembo AJ, Sultan S. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation. Gastroenterology. 2023 Jun;164(7):1086-1106. doi: 10.1053/j.gastro.2023.03.214. PMID: 37211380; PMCID: PMC10542656.



Bijlage 1:
Overzicht databases | 10-3-2025

Gezocht in **E**mbase via Embase.org (1971-heden), **M**edline via Ovid (1946-heden) en **C**ochrane Central via Wiley (1992-heden) respectievelijk aangeduid als **E**, **M**, **C** databases (Db). Legenda: # = nummer zoekopdracht, Db = database, T = treffers, O = ontdebeld.

#-Db	Zoekstrategie opdrachten	T	O
Zoeken in alle velden / PICO			
1-E	('obstipation' OR 'constipation' OR anismus* OR ('obstructive' AND def\$ecation*) OR ('overactive' AND (pelvi* NEAR/3 (diaphragm* OR 'ground' OR 'floor')))) OR (('puborectalis' OR 'proctalgia' OR 'levator' OR 'painful') NEAR/2 ('spasm' OR 'fugax' OR 'syndrome' OR 'paroxysmal')) AND ('botulinum toxin a'/exp OR abobotulinum* OR botuli* OR botox* OR 'onabotulinumtoxina' OR 'btx-a' OR 'bont') NOT (('animal'/exp OR animal*:de OR 'nonhuman'/de) NOT 'human'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'experimental animal'/exp OR 'animal model'/exp OR 'rodent'/exp OR rat:ti OR rats:ti OR mouse:ti OR mice:ti) NOT ([conference abstract]/lim OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'chapter'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it)	2.006	n.v.t.
2-M	(obstipation OR constipation OR anismus* OR (obstructive AND def\$ecation*) OR (overactive AND (pelvi* ADJ3 (diaphragm* OR ground OR floor))) OR ((puborectalis OR proctalgia OR levator OR painful) ADJ2 (spasm OR fugax OR syndrome OR paroxysmal))) AND (exp Botulinum Toxins, Type A/ OR abobotulinum* OR botuli* OR botox* OR onabotulinumtoxina OR btx-a OR bont) NOT (news OR congres* OR abstract* OR book* OR chapter* OR dissertation abstract*).pt.	496	n.v.t.
3-C	("obstipation" OR "constipation" OR anismus* OR ("obstructive" AND def\$ecation*) OR ("overactive" AND (pelvi* NEAR/3 (diaphragm* OR "ground" OR "floor")))) OR (("puborectalis" OR "proctalgia" OR "levator" OR "painful") NEAR/2 ("spasm" OR "fugax" OR "syndrome" OR "paroxysmal")) AND ([mh ^"Botulinum Toxins, Type A"] OR abobotulinum* OR botuli* OR botox* OR "onabotulinumtoxina" OR "btx-a" OR "bont")	27	26
Observational, RCT, Cohorts, SR, MA, Guidelines, Cost Effectiveness +comparative studies			
4-E	#1 AND (('observational study'/exp OR (((nonexperimental* OR non-experimental* OR observation*) NEAR/2 (stud*))) :ab,ti) OR ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR (RCT OR RCTS OR randomi* OR placebo* OR ((single* OR double* OR triple* OR treble*) AND (blind* OR mask*))) :ab,ti) OR ('cohort analysis'/exp OR 'follow up'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'retrospective study'/exp OR ('cohort' OR 'follow-up' OR 'followup' OR 'longitudinal' OR 'prospective' OR 'retrospective') :ab,ti) OR ('systematic review'/exp/mj OR 'meta analysis'/exp/mj OR (meta-analys* OR metaanalys* OR ((systematic*) NEAR/2 (review*))) :ti,ab,kw OR 'Cochrane Database Syst Rev'/ta) OR 'practice guideline'/mj/exp OR ('cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost effectiveness ratio' OR 'cost	(350 + 456 =) 806	(338+ 441=) 779



	efficiency analysis' OR 'cost-effectiveness analysis')) AND (English OR dutch):la		
5-M	#2 AND (("Observational Study".pt. OR (((nonexperimental* OR non-experimental* OR observation*) ADJ2 (stud*))).ab,ti.) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"/ OR "Randomized Controlled Trial".pt. OR (RCT OR RCTS OR randomi* OR placebo* OR ((single* OR double* OR triple* OR treble*) AND (blind* OR mask*))).ab,ti.) OR ("Cohort Studies"/ OR Cohort Studies.pt. OR "Follow-Up Studies"/ OR Follow-Up Studies.pt. OR "Longitudinal Studies"/ OR Longitudinal Studies.pt. OR "Prospective Studies"/ OR Prospective Studies.pt. OR "Retrospective Studies"/ OR Retrospective Studies.pt. OR (cohort OR follow-up OR followup OR longitudinal OR prospective OR retrospective).ab,ti.) OR ("Systematic Review".pt. OR "Meta-Analysis".pt. OR (meta-analys* OR metaanalys* OR ((systematic*) ADJ2 (review*))).ab,ti,kw.) OR (exp Practice Guideline/ OR exp Guideline/) OR (exp Cost-Effectiveness Analysis/ OR exp Cost-Benefit Analysis/ OR cost effectiveness OR cost effectiveness analysis OR cost effectiveness ratio OR cost efficiency analysis OR cost-effectiveness analysis)) AND (English OR dutch).lg.	(66+ 124 =) 190	(19+ 32=) 51
Total		1.02 3	856