ICHO VZW
INTERUNIVERSITAIR CENTRUM VOOR HUISARTSEN OPLEIDING

Raynaud en Acrocyanose
Aanpassing van de Duodecimrichtlijn naar de Belgische context

Deel 2: Therapie en verwijzing

Lucie Blondé, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. An De Sutter, voorzitter Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, universiteit Gent
Co-promotor: Prof. Tom Poelman

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar 2017-2018

UNIVERSITEIT GENT

Inhoudsopgave

Abstract 3

Inleiding 4

Doelstellingen 5

Methoden 6

Fase één: Screeningsfase 6
- Definiëren van de scope van de aanbeveling 6
- Zoeken naar relevante richtlijnen 7
- Screening van gevonden richtlijnen 7
- Waardering van de geselecteerde richtlijnen 8
  - Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II en AMSTAR 8
  - Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen 8
  - Waardering van de aanbevelingen op samenhang 8
  - Waardering van de aanbevelingen op courantheid 9
  - Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid 9
- Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie 9
- Nazicht door de leescommissie 9

Fase twee: Adaptatiefase 9

Fase drie: Implementatiefase 11
- Peer Review 11
- Formuleren van een praktijkconsensus 11
- Focusgroep 12

Resultaten 13

Fase één: Screeningsfase 13
- Definiëren van de scope van de aanbeveling 13
- Zoeken naar relevante richtlijnen in de literatuur 16
- Screenen van de gevonden richtlijnen 17
- Waardering van de gevonden richtlijnen 19
  - Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II en AMSTAR 19
  - Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen 22
  - Waardering van de aanbevelingen op samenhang 25
  - Waardering van de aanbevelingen op courantheid 27
  - Toepasbaarheid van de aanbevelingen 27
- Selectie van de aanbevelingen voor adaptatie 27
- Nazicht door de leescommissie 28

Fase twee: Adaptatiefase 28

Fase drie: Implementatiefase 29
Peer Review 29
Formuleren van een praktijkconsensus 30
Focusgroep 32
Discussie 37
Besluit 39
Finale richtlijn 39
Referenties 44
Bijlagen 45

1. Abstract

Raynaud en Acrocyanose: adaptatie van de Duodecim richtlijn, behandeling en verwijzing.
Huisarts-in-opleiding: Lucie Blondé, Universiteit Gent
Academiejaar:2017-2018
Promotor: Prof. An De Sutter, Universiteit Gent
Co - Promotor: Prof. Tom Poelman, Universiteit Gent
Praktijkopleider: Dr. Sorgeloose Peter en Dr. Derave Rudi

Context: Er bestaat in België nog geen evidence-based richtlijn voor het syndroom van Raynaud. De Finse artsenorganisatie Duodecim beschikt hier wel over. EBPracticeNet stelt een Nederlandstalige versie van deze richtlijn ter beschikking. Binnen deze masterproef wordt een adaptatie naar de Belgische context gemaakt, met een focus op de behandeling van het syndroom van Raynaud.

Onderzoeksvragen: Wat zijn preventieve maatregelen in de aanpak van patiënten met Raynaud? Wat is de medicamenteuze behandeling voor patiënten met Raynaud? Wat zijn de indicaties voor de verwijzing van patiënten met Raynaud?

Methode (literatuur en registratiewijze): Om een antwoord te bieden op de onderzoeksvragen, stelden de onderzoekers eerst gezamenlijk vier klinische vragen op. Via een uitgebreide literatuurzoektocht werden wetenschappelijk onderbouwde antwoorden gezocht in zowel internationale richtlijnen als Belgische EBM publicaties. De gevonden richtlijnen werden door beide auteurs - onafhankelijk van elkaar- geëvalueerd door middel van het AGREE II-instrument. Dit instrument beoordeelt de studies op kwaliteit. Na deze eerste screeningsfase volgde de adaptatiefase, waarin na vergelijking van alle informatie besloten werd een kleine wijziging aan te brengen aan de richtlijn. Ook werd een graad van aanbeveling toegekend, alsook een indicatie van de sterkte van bewijskracht. Beiden volgens het GRADE systeem. Tijdens de laatste fase, de implementatiefase, werd de richtlijn onderworpen aan een peer review binnen 2 seminariegroepen en werd een praktijkconsensus geformuleerd. Daarnaast werd door middel van een focusgroep gepeild naar de mening van patiënten met het syndroom van Raynaud. Na deze voorstellingen brachten een reflectie en discussie opmerkingen op de aanbevelingen aan het licht, waarna een aanpassing van deze aanbevelingen gebeurde.

Resultaten: Na het doorlopen van de bovenstaande procedure werd beslist om een aanvulling te doen op de richtlijn voor de behandeling van het syndroom van Raynaud. Enerzijds werd de dosis van de medicamenteuze therapie toegevoegd om de aanbeveling meer bruikbaar te maken, anderzijds werd een andere therapeutische optie beoordeeld als minder sterk aanbevolen wegens niet gemakkelijk toepasbaar in de Belgische context.

Conclusies: De Duodecim richtlijn “Raynaud en Acrocyanose” werd aangepast aan de Belgische context en geïmplementeerd. Er werden enkele inhoudelijke aanpassingen en enkele aanvullingen gedaan aan de oorspronkelijke Duodecim richtlijn.

2. Inleiding

It's a hot, sunny day, I wanna wear my summer dress
But my fingers & toes are cold nonetheless
I'm feeling blue, every hue
I've got the Raynaud's Phenomenon, chilled to the bone cold Blues

I go to the fridge to get myself a bite
Before I eat something my fingers are turning white
I'm feeling blue, & I'm frozen right through
I've got the Raynaud's Phenomenon, chilled to the bone cold Blues

I get so cold just doing my thing
I've got to stop what I'm doing to take care of that sting
My fingers are blue, & they are throbbing too
I've got the Raynaud's Phenomenon, chilled to the bone cold Blues

Singing Oooooh I need a hot water bottle
Oooooo feeling better in a sauna
Ooooooo gimme a hot cup of tea
Oooooo hand warmers if you please
I'm wearing so many layers of merino wool
To try to keep away the chill

I can't eat ice cream or drinks with ice
Unless I'm in a hot tub cozy & nice
I'm feeling blue, it's showing too
I've got the Raynaud's Phenomenon, chilled to the bone cold Blues
I've got the Raynaud's Phenomenon frozen deep down bone cold Blues
(Nicole Edwards: Raynaud's Blues)

Bij de aandoening van Raynaud vermindert de bloedstroom naar extremiteiten zoals de handen en/of voeten. Ook de neus of de oren zijn soms aangetast. Hierbij worden ze eerst wit, dan blauw (cyanotisch) en ten slotte (bij opwarmen) rood. In de volksmond wordt ook wel gesproken van "dode vingers". Dit fenomeen kan optreden bij plotselinge kou, maar ook weleens zonder duidelijke aanleiding. Ook emoties en bediening van trillende apparatuur of van een toetsenbord kunnen het fenomeen uitlokken. Deze aandoening is door Maurice Raynaud in 1862 voor het eerst beschreven.
Als de klachten het gevolg zijn van een onderliggend probleem spreekt men van secundaire Raynaud; is er geen andere oorzaak voor te vinden dan noemt men het de ziekte van Raynaud of primaire Raynaud. Een belangrijk onderscheidend kenmerk tussen primaire en secundaire Raynaud is dat in het primair Raynaudfenomeen de vasospasme volledig reversibel is: irreversibele weefselschade treedt niet op. [1. LeRoy 1992]

De pathogenese van primaire Raynaud is niet gekend, maar het is waarschijnlijk dat afwijkingen in de neurologische controle-elementen van de vasculaire tonus een sleutelrol spelen. [2. Herrick 2005].
In deze masterproef wordt er enkel gebruik gemaakt van de term 'Raynaud' of 'syndroom van Raynaud' voor de beschrijving van vasospastische episodes van de bloedvaten in de extremiteiten. De fysiologie van zowel Raynaud als acrocyanose liggen immers erg dicht bij elkaar en zijn zonder geavanceerde onderzoeken te onderscheiden.

Het primair Raynaud fenomeen is veelvoorkomend. De prevalentie varieert geografisch, aangezien het minder prevalent is in warmere klimaten. [3. Maricq 1997] Een Britse studie in de 1e lijn toonde aan dat 15 tot 19% van de populatie klachten van de aandoening van Raynaud ervaart, en van deze zal slechts een heel klein percentage secundaire Raynaud zijn. [4. Silman 1990]

Het is belangrijk deze aandoening te herkennen. Niet enkel kan ze invaliderend zijn en een effect hebben op de levenskwaliteit, het is daarnaast ook belangrijk alert te zijn voor een onderliggende oorzaak. Net omdat de klacht niet frequent gepresenteerd wordt is het nuttig een richtlijn bij de hand te hebben. Op deze manier kan snel gedifferentieerd worden tussen primaire en secundaire Raynaud en kan onmiddellijk beslist worden of verder onderzoek noodzakelijk is. Indien dit niet het geval is kan men aan de hand van de richtlijn een aantal tips en adviezen geven aan de patiënt en indien noodzakelijk een medicamenteuze behandeling opstarten.

De huidige richtlijn van Raynaud, beschikbaar in België via EBPracticeNet, is een richtlijn die overgenomen is van de Finse artsenorganisatie Duodecim[1]. Deze richtlijn is enerzijds niet meer up to date, en anderzijds ook niet aangepast aan de Belgische zorgcontext. In het kader van deze masterproef koos ik ervoor - samen met mijn collega Annelien Braeckman - mee te werken aan het adaptatieproces. Dit traject droeg onze voorkeur weg omdat wij van mening zijn dat goede, geadapteerde en geactualiseerde richtlijnen van grote waarde zijn binnen de eerstelijnsgezondheidszorg. EBPracticeNet bundelt richtlijnen die gemakkelijk tijdens een consult geraadpleegd kunnen worden waardoor vaker op een meer onderbouwde manier gehandeld kan worden en nutteloze onderzoeken en overconsumptie vermeden kunnen worden. Via dit traject hopen wij bij te dragen aan een betere gezondheidszorg. De draagwijdte van het Duodecim project is voor ons veel breder dan deze van een praktijkverbeterend project, de relevantie voor de Belgische hulpverlener groter dan een literatuuronderzoek.

Deze adaptatie gebeurt met de hulp van EBPracticeNet. Deze organisatie werd in 2010 onder impuls van het RIZIV opgericht en ontwikkelde een elektronisch platform met gratis toegang tot een databank van Belgische én buitenlandse richtlijnen. Deze buitenlandse richtlijnen werden internationaal geaccrediteerd en worden sinds 2012 stapsgewijs aangepast aan de Belgische context.

3. Doelstellingen

Duodecim richtlijnen die door de redactie van EBPracticeNet een negatieve beoordeling krijgen op basis van kwaliteit van inhoud, consistentie van aanbeveling met inhoud en/of toepasbaarheid in de Belgische context worden verder doorverwezen voor een adaptatie. Het doel van deze masterproef is de bestaande Finse Duodecim-richtlijn ‘Raynaud en acrocyanose’ te evalueren op wetenschappelijke correctheid en toepasbaarheid in de Belgische context, en deze zo nodig te herzien.

[1] https://www.duodecim.fi/english/

4. Methoden

De databank van de door Duodecim ontwikkelde richtlijnen bestaat uit een 1000-tal richtlijnen die elk aanbevelingen voor de praktijk omvatten. In vele gevallen zijn deze aanbevelingen juist en in overeenstemming met de Belgische praktijk of context. In sommige gevallen zijn de aanbevelingen onjuist en is een herziening van de richtlijn noodzakelijk.

EBPracticenet voorziet een procedure om deze adaptatie te stroomlijnen: “Handboek voor Haio’s over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBPracticeNet.be” Versie 5, oktober 2016[2]. Deze handleiding is gebaseerd op de ADAPTE-manual en Resource Toolkit[3] , een internationaal erkende procedure om richtlijnen aan te passen aan de regionale context. De procedure bestaat uit een aantal opeenvolgende stappen, die hieronder zijn beschreven. Tijdens het doorlopen van de procedure werd de voortgang bijgehouden in een matrix. Afbeeldingen uit deze matrix kan u vinden in de Bijlagen.

4.1. Fase één: Screeningsfase

Tijdens de eerste fase van de adaptatie werd de originele richtlijn bestudeerd en werd gedefinieerd welke aanbevelingen geadapteerd dienden te worden. Hiervoor werden 2 of 3 klinische vragen opgesteld, die vertaald werden in PIPOH-elementen. Op basis hiervan werd een zoekstrategie opgesteld en een systematische zoektocht uitgevoerd naar andere bestaande internationale richtlijnen en Belgische EBM-publicaties voor deze klinische vragen. In deze procedure werd daarbovenop een “de novo literatuurzoektocht” uitgevoerd, gezien de gevonden richtlijn niet genoeg informatie bood.
De richtlijnen en artikels weerhouden uit een eerste ruwe screening werden gewaardeerd volgens het AGREE II-instrument en andere score-instrumenten, en de uiteindelijke selectie werd vervolgens inhoudelijk onder de loep genomen.
Ten slotte werden de aanbevelingen uit deze weerhouden richtlijnen, artikels en onderzoeken vergeleken met de originele Duodecim-aanbeveling en werd besloten of er al dan niet een adaptatie van deze laatste nodig was.
Aan de hand van deze beoordeling werd een voorstel tot adaptatie voorgelegd aan de leescommissie.

4.1.1. Definiëren van de scope van de aanbeveling

Een goede richtlijn moet antwoord bieden op de concrete vragen die een arts zich stelt tijdens een bepaald patiëntencontact (klinische vragen). Om de originele Duodecim-richtlijn te kunnen beoordelen en adapteren, trachten we om eerst klinische vragen te formuleren die de inhoud zoveel mogelijk dekken.
Als basis voor de formulering van deze klinische vragen werd gebruik gemaakt van het PIPOH principe: een acroniem waarbij elke letter staat voor een deel van de klinische vraag:

- P: patient/population/disease characteristics

[2] Nicolas Delvaux SVdV, Hilde Philips, Paul Van Royen, Jan Vanschoenbeek, Martine Goossens. [Adaptatie Duodecim Richtlijnen] Handboek voor Haio’s over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be 2016.

[3] The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0

- I: intervention(s) of interest
- P: professionals targeted by the guideline
- O: outcomes and endpoints to be taken into consideration
- H: healthcare setting and context

Door als basis voor een klinische vraag de PIPOH-elementen te bepalen, kunnen er vlot relevante zoektermen gedefinieerd worden.

4.1.2. Zoeken naar relevante richtlijnen

Van januari tot mei 2017 werd een literatuurzoektocht uitgevoerd naar bestaande internationale richtlijnen, artikels en onderzoeken. Om een antwoord te vinden op de klinische vragen, werden de gebruikte PIPOH-elementen omgezet naar overkoepelende MeSH-termen (Medical Subject Headings). Raynaud's disease, Raynaud's phenomenon, acrocyan*, Raynaud.

Aan de hand van deze zoektermen, werden de volgende internationale databanken doorzocht: GIN, NGC (guideline.gov), de NHS guideline finder, GuidelineCentral, de TRIP database en SUMsearch. Aanvullend werd in dezelfde periode op volgende Belgische websites gezocht naar relevante EBM publicaties: KCE, Hoge Gezondheidsraad CSS, Minerva-ebm, Farmaka, RIZIV, BCFI, FOD Volksgezondheid en Domus Medica. Gevonden onderzoeken werden gefilterd op publicatiedatum (vanaf 2010). Verder werden er geen restricties gebruikt. Deze zoektocht leverde slecht 1 richtlijn op. Deze richtlijn bood geen antwoord op al onze klinische vragen.Hierdoor werd besloten om een de novo literatuurzoektocht uit te voeren.

Hiervoor werden allereerst de PICO elementen gedefinieerd. Deze kunnen teruggevonden worden in de Bijlagen. PICO is een acroniem en staat voor:

- Patient: definitie van de patiënten populatie
- Intervention: over welke interventie (of diagnostische test) gaat de klinische vraag
- Comparison: waarmee wordt vergeleken
- Outcome: omvat patiënt outcomes (bv. genezing) zowel als system outcomes (bv. verschillen in de praktijk) en gezondheidszorg outcomes (bv. daling in ziekte-incidentie)

Voor elk van de PICO elementen werden nadien gepaste Mesh zoektermen geformuleerd. Er werd gebruik gemaakt van de watervalmethode om de artikelen te vinden: vooreerst werden samenvattingen gezocht (Clinical Evidence, ISDB,...), nadien systematische reviews en meta-analyses (oa. Cochrane) en als laatste werd gezocht binnen oorspronkelijke RCT's (BMJ, JAMA, NEJM,etc.) Voor deze de novo literatuurzoektocht werd gebruik gemaakt van het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[4]

4.1.3. Screening van gevonden richtlijnen

De gevonden richtlijnen werden intensief doorgelezen en gecontroleerd op relevantie.. Er werd ook nagegaan of er van de richtlijnen op de website van de betrokken richtlijnontwikkelaar zelf geen update voorhanden was. Van de 19 gevonden richtlijnen werden er 15 weerhouden.

[4] http://handbook-5-1.cochrane.org/ - Chapter 6: Searching for Studies

4.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen

Om de geselecteerde richtlijnen te beoordelen, moesten verschillende fasen worden doorlopen. Na evaluatie met het AGREE II instrument en de andere scoreformulieren, werd de inhoud geïnventariseerd per klinische vraag. Vervolgens dienden de aanbevelingen te worden beoordeeld op courantheid, samenhang en toepasbaarheid. Op deze manier kon worden ingeschat of de informatie up-to-date is, de geformuleerde aanbeveling consistent is met de onderliggende evidentie en de aanbevelingen praktisch haalbaar zijn in de Belgische zorgcontext.

4.1.4.1. Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II en van systematische reviews met AMSTAR

De weerhouden richtlijn werd door de onderzoekers geëvalueerd met behulp van het AGREE II-instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation)[5], een hulpmiddel om de methodologische kwaliteit en transparantie van de richtlijnontwikkeling te beoordelen. Hierbij wordt de richtlijn gequoteerd op 23 items, onderverdeeld in zes domeinen: onderwerp en doel (/21), betrokkenheid van belanghebbenden (/21), methodologie (/56), helderheid en presentatie (/21), toepassing (/28) en onafhankelijkheid van de opstellers (/14). Nadat elk item gescoord was op een zevenpuntsschaal, werd een algemeen oordeel gegeven.

Beide onderzoekers pasten eerst individueel het AGREE II-instrument toe op de richtlijnen, later werden de resultaten vergeleken. Bij discrepantie tussen de scores, leidden discussie en overleg tot een consensus waarmee beide onderzoekers zich akkoord verklaarden.

Ook de andere bronnen - gevonden met behulp van een de novo literatuurzoektocht - werden onder de loep genomen om de kwaliteit te beoordelen. Aangezien deze bronnen geen richtlijnen zijn maar systematische reviews of RCT's, was een andere manier van beoordeling nodig. In deze thesis werd gebruik gemaakt van het AMSTAR beoordelingsformulier[6].

4.1.4.2. Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

Voor elke klinische vraag werd de inhoud van zowel de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn als deze van de weerhouden richtlijnen opgelijst in een matrix. Hierin werden naast de aanbevelingen ook de graad van aanbeveling weergegeven indien deze gedocumenteerd was.

4.1.4.3. Waardering van de aanbevelingen op samenhang

De beoordeling van de samenhang omvat drie stappen: (1) nazicht van de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag, (2) evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd en (3) evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling.

In deze stap werd bijgevolg nagegaan hoe de verschillende aanbevelingen tot stand gekomen zijn. De bespreking van de verschillende richtlijnen en artikels staan beschreven in de Resultaten van deze thesis.

[5] AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen.

[6] http://netherlands.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads

4.1.4.4. Waardering van de aanbevelingen op courantheid

Richtlijnen van goede kwaliteit kunnen snel gedateerd zijn. De courantheid van de inhoud van de richtlijn kan worden beoordeeld aan de hand van een zoektocht naar recentere informatie. Hiervoor werd gezocht naar updates van de richtlijn. Indien deze niet beschikbaar waren, werd er gezocht naar informatie verschenen na de uiterste datum waarop literatuuronderzoek werd verricht (vermeld in de zoekstrategie van de richtlijn).

4.1.4.5. Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Naast de inhoud, is ook de toepasbaarheid van een aanbeveling belangrijk. Om de toepasbaarheid in de Belgische context te beoordelen, werd nagegaan of de doelgroep en patiëntengroep in de geselecteerde richtlijn overeenkomt met deze in België. Vervolgens werd nagegaan of de wijze waarop de richtlijn tegemoet komt aan de verwachtingen en voorkeuren van de patiënten adequaat is en werd geëvalueerd of de richtlijn toepasbaar is in de Belgische praktijk (nodige expertise, praktijkorganisatie, beschikbaarheid medicatie, terugbetaling, ondersteuning). Ten slotte werd bekeken of er geen culturele conflicten zijn die de implementatie van de aanbeveling kunnen bemoeilijken.

4.1.5. Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie

In deze stap werden de verschillende evaluaties overlopen en werd beslist of het nodig was om de aanbevelingen in de Duodecim richtlijn al dan niet aan te passen. Dit is een cruciale stap. Indien adaptatie nodig bleek dan werd tijdens deze stap ook bepaald welke aanbeveling verder zal worden gebruikt.

4.1.6. Nazicht door de leescommissie

Alle verzamelde gegevens werden voorgelegd aan de leescommissie van EBPracticeNet. Deze stap dient als tussentijdse controle.

4.2. Fase twee: Adaptatiefase

Om een eerste versie van de nieuwe richtlijn te ontwikkelen, werd vertrokken vanuit de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn. De aanbevelingen uit deze Duodecim-richtlijn werden vergeleken met deze uit de richtlijnen die weerhouden waren in de screeningsfase. Indien de toelichting van de aanbeveling en de wetenschappelijke basis waarop de aanbevelingen stoelden overeenkwamen, bleef de oorspronkelijke Duodecim-tekst ongewijzigd. Indien niet, werd een adaptatie of een aanvulling verricht.

Ten slotte werd aan iedere - al dan niet geadapteerde - aanbeveling een GRADE toegekend. Hiervoor werd de kwaliteit van de achterliggende evidentie (lettercode) beoordeeld alsook de sterkte van de aanbeveling (cijfercode). GRADE[7] staat voor Grading

[7] GRADE staat voor Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, for the GRADE

of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; het is een methode om op overzichtelijke wijze met een uniforme codering een inzicht te krijgen over de sterkte van de aanbeveling alsook de kwaliteit van de achterliggende evidentie.

Graden van aanbeveling		**Voordelen vs nadelen en risico's**	**Methodologische kwaliteit van de studies**	**Implicaties**
1 A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
1 B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	
1 C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere bewijskracht beschikbaar komt *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
2 A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*
2 B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	
2 C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*

Tabel 1: Samenvattende tabel GRADE

Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on ratingquality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926.

De GRADE scoring gebeurde door het systematisch doorlopen van enkele opeenvolgende stappen. Eerst werd de kwaliteit van het bewijs beoordeeld aan de hand van het type evidentie:

- A = hoge kwaliteit van bewijs: verder onderzoek zal ons vertrouwen in de schatting van het effect zeer waarschijnlijk niet veranderen,
- B = matige kwaliteit van bewijs: verder onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zou deze schatting kunnen veranderen,
- C= lage kwaliteit van bewijs: verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zal waarschijnlijk deze schatting veranderen of eender welke schatting van het effect is zeer onzeker

Vervolgens werd de graad van de aanbeveling beoordeeld. Hiervoor werden voor- en nadelen beoordeeld: kwaliteit van het bewijs, belang van de uitkomst, kosteneffectiviteit, risico voor de doelgroep en toepasbaarheid in de lokale praktijk in België. Deze overweging werd vertaald in een cijfercode:
1 = sterkte aanbeveling: de onderzoekers erg zeker zijn dat de voordelen de nadelen niet/wel waard zijn.
2 = zwakke aanbeveling: de onderzoekers beoordelen dat voordelen en nadelen (ongeveer) in balans zijn met elkaar of dat er een redelijke onzekerheid bestaat over de grootte van de voor- en nadelen.

Op basis van deze GRADE werden later de aanbevelingen geformuleerd en verwoord.

4.3. Fase drie: Implementatiefase

4.3.1. Peer Review

De voorlopige richtlijn werd in deze fase voorgelegd aan twee seminariegroepen die gevolgd werden door andere Huisartsen in opleiding. De aanbevelingen werden op deze manier beoordeeld door de bedoelde gebruikersgroep.

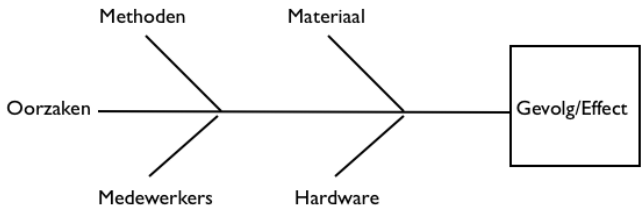
De voorlopige richtlijn werd aan de hand van een presentatie overlopen. Nadien werd er door de peers nagegaan hoe en waarom hiervan in de dagelijkse praktijk afgeweken wordt en wat belemmerende en faciliterende factoren zijn bij het uitvoeren van de voorgestelde aanbevelingen. De opmerkingen werden genoteerd en hiervan werd een verslag gemaakt. Deze informatie werd uiteindelijk meegewogen bij het formuleren van de definitieve aanbevelingen.

Er werd mondelinge toestemming gevraagd aan de deelnemers, resultaten werden anoniem verwerkt. De toelichting bij deze aanpassingen wordt beschreven in de Resultaten.

4.3.2. Formuleren van een praktijkconsensus

Daarnaast werd ook een toetsing in de eigen praktijk uitgevoerd. Om te beginnen werd er een audit uitgevoerd van alle patiënten uit de groepspraktijken waar de onderzoekers haio zijn aan de hand van het EMD. Op basis van de notities uit de dossiers van verschillende patiënten werd er samengevat hoe de huidige opvolging van patiënten met Raynaud is. Dit

verslag werd naar voor gebracht tijdens een overleg met alle collega's door middel van een casus. Afwijkingen van de casus op de Duodecim richtlijn werden genoteerd en onderling beargumenteerd. Er werd onder de artsen besproken wat de barrières zijn om de aanbevelingen uit de richtlijn niet uit te voeren zoals voorgesteld. Deze barrières werden weergegeven in een visgraatmodel. Aan de hand van de gemaakte analyse uit het visgraatmodel werd een nieuwe consensus opgesteld voor de praktijk.



4.3.3. Focusgroep

Tenslotte werd er ook nog een focusgroep georganiseerd. Tijdens de adaptatiefase werd er in de richtlijn geen informatie teruggevonden over de voorkeuren van de patiënt omtrent de ziekte van Raynaud. Het is echter zeer belangrijk om ook deze informatie mee te wegen bij het kiezen van een beleid.
Daarom werd er gekozen een focusgroep te organiseren.

5. Resultaten

5.1. Fase één: Screeningsfase

De meest recente versie van de Duodecimrichtlijn “Acrocyanose en Raynaud” werd geraadpleegd op https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00437. Zij vormde de basis van dit onderzoek.

5.1.1. Definiëren van de scope van de aanbeveling

Binnen het luik van de therapie van Raynaud werd er gekozen om de preventieve maatregelen en medicamenteuze therapie meer van dichtbij te onderzoeken. Er werden vier klinische vragen geformuleerd.

1. Zijn preventieve maatregelen zoals warm houden van de handen, vermijden van roken, koffie, trillende werktuigen, emotionele stress en het vermeerderen van sporten effectief in de aanpak van patiënten met Raynaud?
2. Hoe effectief is medicamenteuze therapie onder de vorm van nifedipine/nicardipine voor patiënten met Raynaud?
3. Hoe effectief is medicamenteuze therapie onder de vorm van nitroglycerinezalf voor patiënten met Raynaud?
4. Wat zijn de indicaties voor de verwijzing van patiënten met Raynaud?

Als basis voor deze klinische vragen werden de PIPOH elementen geformuleerd. De resultaten kan u in de tabel hieronder vinden.

Klinische vraag 1: Zijn preventieve maatregelen zoals warm houden van de handen, vermijden van roken, koffie, trillende werktuigen, emotionele stress en het vermeerderen van sporten effectief in de aanpak van patiënten met Raynaud?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met kenmerken van Raynaud op basis van anamnese en kliniek	Patiënten die reeds onder behandeling staan
Interventions	Aanwezigheid van roken, koffie, trillende werktuigen, emotionele stress.	

Professionals	Gezondheidszorgprofessionals werkzaam in eerste lijn
Outcomes	Afwezigheid van roken, koffie, trillende werktuigen, emotionele stress
Healthcare Setting	Eerstelijnsgezondheidszorg

Klinische vraag 2: Hoe effectief is medicamenteuze therapie onder de vorm van nifedipine/nicardipine voor patiënten met Raynaud?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met diagnose van Raynaud op basis van anamnese en kliniek	Patiënten die reeds een andere behandeling krijgen voor Raynaud
Interventions	Nifedipine (onder de vorm van gereguleerde afgifte)	
Professionals	Gezondheidszorgprofessionals werkzaam in eerste lijn	
Outcomes	Vermindering van vasospastische episodes	
Healthcare Setting	Eerstelijnsgezondheidszorg	

Kleine zijnoot: Calciumantagonisten - en met name de dihydropyridines - worden over het algemeen als eerstelijnsbehandeling beschouwd in de medicamenteuze behandeling van het primaire Raynaudfenomeen, en zijn de groep medicijnen die het meest is onderzocht. De dihydropyridines zijn selectiever voor vasculaire gladde spieren dan de niet-dihydropyridines: het zijn krachtige vaatverwijders met minimaal effect op de cardiale geleiding. Dit in tegenstelling tot verapamil en diltiazem, deze zijn negatief inotroop en zijn minder krachtige vasodilatoren dan de dihydropyridines.
Andere gedocumenteerde geneesmiddelen voor de therapie van het syndroom van Raynaud omvatten angiotensine converting enzyme (ACE)-remmers, angiotensine II receptorantagonisten en alfa-blokkers.

Klinische vraag 3: Hoe effectief is medicamenteuze therapie onder de vorm van nitroglycerinezalf voor patiënten met Raynaud?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met kenmerken van Raynaud op basis van anamnese en kliniek	Patiënten die reeds een andere behandeling krijgen
Interventions	Nitroglycerinezalf	
Professionals	Gezondheidszorgprofessionals werkzaam in eerste lijn	
Outcomes	Vermindering van vasospastische episodes	
Healthcare Setting	Eerstelijnsgezondheidszorg	

Klinische vraag 4: Wat zijn de indicaties voor de verwijzing van patiënten met Raynaud?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met diagnose van Raynaud op basis van anamnese en kliniek	Patiënten die reeds een andere behandeling krijgen voor Raynaud
Interventions	Risicofactoren op systeemziektes, geen beterschap met eerstelijnsmedicatie	
Professionals	Gezondheidszorgprofessionals werkzaam in eerste lijn	
Outcomes	Vermindering van vasospastische episodes	
Healthcare Setting	Eerstelijnsgezondheidszorg	

Tabel 2: Klinische vragen en PIPOH elementen

5.1.2. Zoeken naar relevante richtlijnen in de literatuur

In onderstaande tabel wordt per bezochte databank het aantal hits weergegeven, alsook de richtlijnen die gevonden werden.

Geconsulteerde Databank	Zoektermen	Aantal Weerhouden	Richtlijn
Internationale Richtlijnen			
EBM Practice Net	Raynaud's disease OR Raynaud's phenomenon OR acrocyanosis	1	Duodecim richtlijn.
GIN	Raynaud's disease OR Raynaud's phenomenon OR acrocyanosis	0	
NGC (Guideline.gov)	Raynaud's disease OR Raynaud's phenomenon OR acrocyanosis	0	
Evidence.nhs.uk	Raynaud's disease OR Raynaud's phenomenon OR acrocyanosis	1	CKS Guideline Raynaud's Phenomenon.
Guideline Central	Raynaud's disease OR Raynaud's phenomenon OR acrocyanosis	0	
Trip Database	Raynaud's disease OR Raynaud's phenomenon OR acrocyanosis	1	CKS Guideline Raynaud's Phenomenon.
SUMSearch	Raynaud's	4	4 Guidelines, echter enkel gericht op pediatrische doelgroep of patiënten met systeemsclerose
Belgische EBM informatie			
KCE	Raynaud	0	
Hoge Gezondheidsraad-CSS	/	0	
Minerva-ebm	Raynaud's disease OR Raynaud's phenomenon OR acrocyanosis	0	
Farmaka	/	0	
RIZIV	/	0	
BCFI	Raynaud's disease OR Raynaud's phenomenon OR acrocyanosis	2	Folia
FOD Volksgezondheid	/	0	
Domus Medica	Raynaud	0	
Supplementair			
Pubmed	Raynaud (Mesh) OR acrocyan*	12	

Cochrane	Raynaud	2	Reviews. 1. Ca channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. 2. Oral vasodilatators for primary Raynaud's phenomenon
BMJ Clinical Evidence	Raynaud	3	1. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of 2. observational studies. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon 3. Raynaud's phenomenon (primary).

Tabel 3: Geconsulteerde databanken

5.1.3. Screenen van de gevonden richtlijnen

Hieronder vindt u de richtlijnen uit bovenstaande zoektocht. Na het doorlezen van de gevonden richtlijnen werd een selectie gemaakt op basis van relevantie.

Nr.	Titel	Organisatie	Land	Publicatie jaar	Inclusie/ Exclusie	Extra
1	Raynaud's Phenomenon	CKS	UK	2013	IN	Enkel beschikbaar in GB
2	Ca channel blockers for primary Raynaud's phenomenon	Cochrane	USA	2016	IN	
3	Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies.	BMJ Open	UK	2015	IN	
4	A multi-centre, blinded, randomised, placebo-controlled, laboratory-based study of MQX-503, a novel topical gel formulation of nitroglycerine, in patients with Raynaud phenomenon	Annals of the Rheumatic Diseases	UK	2013	IN	
5	Raynaud's phenomenon.	Best Practice & Research Clinical Rheumatology	UK	2016	IN	

6	Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon	BMJ	UK	2012	IN	
7	Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia.	Current Rheumatology Reports	US	2013	IN	
8	Therapeutic implications from the pathogenesis of Raynaud's phenomenon.	Review of Clinical Immunology	UK	2017	IN	
9	Current medical and surgical management of Raynaud's syndrome.	J Vasc Surg.	US	2013	IN	
10	Raynaud's phenomenon (primary).	BMJ Clinical Evidence	UK	2013	IN	
11	Raynaud's phenomenon: From molecular pathogenesis to therapy	Autoimmunity Reviews	US	2014	IN	
12	Treatment options in Raynaud's phenomenon	Expert Opinion on Orphan Drugs	US	2014	IN	
13	Raynaud's phenomenon	NEJM	UK	2016	IN	
14	Effectiveness of calcium channel blockers for Raynaud phenomenon.	Am Fam Physician.	US	2014	IN	
15	Management of Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers	Current Treatment Options in Rheumatology	US	2015	IN	
16	Head-to-head comparison of udenafil vs amlodipine in the treatment of secondary Raynaud's phenomenon	Rheumatology	UK	2014	EX	Onderwerp: secundaire Raynaud
17	Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon	Cochrane	US	2012	EX	Meer recente Cochrane beschikbaar
18	Raynaud's Phenomenon: A Brief Review of the Underlying Mechanisms	Front. Pharmacol.	Switzer-land	2016	EX	Niet relevant met betrekking tot de klinische vragen

19	Raynaud's phenomenon and digital ischaemia - Pharmacologic approach and alternative treatment options	Vasa - European Journal of Vascular Medicine	EU	2016	EX	Niet relevant met betrekking tot de klinische vragen

Tabel 4: Gevonden richtlijnen

Er werden 4 artikels geëxcludeerd. Dit op basis van het feit dat ze niet relevant werden beschouwd met betrekking tot onze klinische vragen. Daarbij werd de CKS Richtlijn verkregen via een samenwerking met studenten geneeskunde uit Groot-Brittanië.

5.1.4. Waardering van de gevonden richtlijnen

5.1.4.1. Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II en AMSTAR

Gezien men tussen de evidentie beschikte over zowel richtlijnen als systematische reviews als RCT's, heeft men gebruik moeten maken van verschillende scoresystemen: AGREE II, AMSTAR en The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias [8].
Hieronder kan u de AGREE II score meer in detail vinden.

De twee auteurs van deze thesis beoordeelden onafhankelijk van elkaar de CKS richtlijn "Raynaud's phenomenon". Bij afwijkende scores werd een consensus bereikt door de argumentatie voor de score samen opnieuw te beoordelen.
In onderstaande tabel worden de scores per onderdeel weergegeven.

	Annelien	Lucie	Consensus
Scope and purpose			
TOTAAL /21	12	14	12
Stakeholder involvement			
TOTAAL /21	10	10	10
Rigour of development			
TOTAAL /56	38	40	40

[8] http://handbook-5 1.cochrane.org/chapter_8/8_5_the_cochrane_collaborations_tool_for_assessing_risk_of_bias.htm

Clarity and presentation			
TOTAAL /21	20	20	20
Applicability			
TOTAAL /28	9	8	8
Editorial independence			
TOTAAL /14	14	14	14
OVERALL ASSESSMENT			
	103	106	104

Tabel 5: GRADE beoordeling CKS guideline "Raynaud's Phenomenon", 2014.

Deze richtlijn werd geselecteerd voor verder gebruik.

	Titel		SCORE	Waardering
1	Raynaud's Phenomenon	CKS	AGREE II 104/161	OK
2	Ca channel blockers for primary Raynaud's phenomenon	Cochrane	AMSTAR 10/11	OK
3	Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon	BMJ Open	AMSTAR 9/11	OK
4	A multi-centre, blinded, randomised, placebo-controlled, laboratory-based study of MQX-503, a novel topical gel formulation of nitroglycerine, in patients with Raynaud phenomenon	Annals of the Rheumatic Diseases	Cochrane Tool 8/10	OK
5	Raynaud's phenomenon.	Best Practice & Research Clinical Rheumatology	AMSTAR 8/11	Exclusie wegens te lage score

6	Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon	BMJ	AMSTAR 8/11	Exclusie wegens te lage score
7	Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia.	Current Rheumatology Reports	AMSTAR 2/11	Exclusie wegens te lage score
8	Therapeutic implications from the pathogenesis of Raynaud's phenomenon.	Review of Clinical Immunology	/	Exclusie wegens geen fulltext beschikbaar
9	Current medical and surgical management of Raynaud's syndrome.	J Vasc Surg.	AMSTAR 3/11	Exclusie wegens te lage score
10	Raynaud's phenomenon (primary).	BMJ Clinical Evidence	AMSTAR 5/11	Exclusie wegens te lage score
11	Raynaud's phenomenon: From molecular pathogenesis to therapy	Autoimmunity Reviews	AMSTAR 1/11	Exclusie wegens te lage score
12	Treatment options in Raynaud's phenomenon	Expert Opinion on Orphan Drugs	/	Exclusie wegens geen fulltext beschikbaar
13	Raynaud's phenomenon	NEJM	AMSTAR 1/11	Exclusie wegens te lage score
14	Effectiveness of calcium channel blockers for Raynaud phenomenon.	Am Fam Physician.	AMSTAR 0/11	Exclusie wegens te lage score
15	Management of Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers	Current Treatment Options in Rheumatology	AMSTAR 4/11	Exclusie wegens te lage score

Tabel 6: Waardering van de verschillende artikels

Op basis van de bekomen resultaten, werd besloten elf richtlijnen of artikelen uit te sluiten: wegens te lage score of wegens geen beschikbaarheid van het volledige artikel ter waardering.
Vier richtlijnen of artikels werden als goede kwaliteit beschouwd en mochten het adaptatieproces verder doorlopen.

5.1.4.2. Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

<u>Klinische vraag 1:</u> Zijn preventieve maatregelen zoals warm houden van de handen, vermijden van roken, trillende werktuigen, emotionele stress en het vermeerderen van sporten effectief in de aanpak van patiënten met Raynaud?		
Aanbeveling uit de bronguideline	Vermijden of stoppen met roken Vermindering van koffie-inname Vermijden van trillende werktuigen Controle van emotionele stress	
CKS Richtlijn	Keep the whole body (including the hands and feet) warm. Do not allow the hands and feet to get cold. Wear gloves and warm footwear in cold environments. Consider using hand and foot warming devices. Avoid or stop smoking Minimize stress if this is a trigger. Exercise regularly.	Based on expert opinions
BMJ onderzoek	Smoking was found to have an association in nine studies giving a pooled OR of 1.27 (95% CI 1.06 to 1.53)	

<u>Klinische vraag 2: Hoe effectief is medicamenteuze therapie onder de vorm van nifedipine voor patiënten met Raynaud?</u>		
Aanbeveling uit de bronguideline	Nifedipine onder de vorm van een langzaam absorbeerbare vorm is effectief gebleken.	Grade A

Aanbeveling uit de CKS Richtlijn	If lifestyle measures fail, consider a trial of nifedipine as prophylaxis. For adults 18 years of age or older, prescribe either: An immediate-release preparation (licensed use, but is associated with more adverse effects): initially 5 mg three times daily, adjusted according to response up to 20 mg three times daily, or a modified-release preparation (off-label use, but may have fewer adverse effects): initially 20 mg once daily, adjusted according to response up to 60 mg once daily.	Based on limited evidence of a systematic review and a BMJ Clinical Evidence review that nifedipine reduces the frequency and severity of primary Raynaud's attacks when compared with placebo, but is associated with high rates of adverse effects
Aanbeveling uit de Cochrane Systematic Review	The randomised controlled trials included in this review provide moderate quality evidence that oral calcium channel blockers are minimally effective in the treatment of primary Raynaud's phenomenon as measured by the frequency of attacks and high-quality evidence that they have little effect on severity.	Grade of recommendation: * Number of attacks: moderate quality Duration of attacks: very low quality Severity scores: High quality

Klinische vraag 3: Hoe effectief is medicamenteuze therapie onder de vorm van nitroglycerinezalf voor patiënten met Raynaud?	
Aanbeveling uit de bronguideline	Sommige patiënten kunnen baat hebben bij nitroglycerinezalf, aangebracht op de vingers. Hoofdpijn is een mogelijk nadelig effect en kan worden verlicht door het

	mengen van de nitroglycerinezalf met vaseline.	
Aanbeveling uit de Annals of the Rheumatic Diseases	Treatment with a topical gel formulation of nitroglycerin (MQX-503) caused a significant improvement in skin blood flow compared with placebo. Data from this proof of concept study suggest benefit of MQX-503 in subjects with Raynaud Phenomenon.	Proof of concept Study

Klinische vraag 4: Wat zijn de indicaties voor de verwijzing van patiënten met Raynaud?		
Aanbeveling uit de bronguideline	Symptomen, tekens of resultaten van laboratoriumtests die wijzen op een bindweefselziekte Geen beterschap met de medicatie Dreigend gangreen	
Aanbeveling uit de CKS Richtlijn	Refer: - All people with secondary Raynaud's phenomenon (unless the cause is likely to be a drug which can be safely stopped). Most causes will be due to connective tissue disorders and referral to a rheumatologist would be appropriate. - Children of 12 years or less with Raynaud's phenomenon. - Refer people with symptoms that are poorly controlled despite appropriate treatment.	Recommendations are made on the basis of limited expert opinion, feasibility, and what Prodigy considers to be good clinical practice. An update for health professionals written by an expert on behalf of the Raynaud's and Scleroderma Association states that if secondary Raynaud's phenomenon is suspected, referral to a specialist centre should be made 'if necessary' [Raynaud's & Scleroderma Association, 2011]

Tabel 7 : Inhoud van de geselecteerde aanbevelingen

5.1.4.3. Waardering van de aanbevelingen op samenhang

In deze stap werd nagegaan hoe de verschillende aanbevelingen tot stand gekomen zijn.

- Nazicht van de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag
- Evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd
- Evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling.

CKS Guideline:
Een literatuurzoektocht werd uitgevoerd voor richtlijnen, systematische reviews en RCT's omtrent de eerstelijns behandeling van het Raynaud fenomeen. Er werd gezocht naar artikels in de periode van 2009 tot oktober 2013. Verschillende combinaties van zoekstrategieën werden uitgevoerd. De termen hieronder opgelijst zijn de kernzoektermen die gebruikt werden in Medline.

Raynaud disease/, Raynaud's.tw, raynaud.tw,raynauds.tw
(/ indiceert een MeSH index met alle onderverdelingen)
(.tw indiceert een zoektocht naar een term in de titel of het abstract)

Er werd een uitgebreide literatuurzoektocht uitgevoerd. Zowel onderwerpspecifieke bronnen (zoals Raynaud's and Scleroderma Association) werden doorzocht, als databanken van algemene richtlijnen zoals National Institute for Health and Care Excellence (NICE) of Scottisch Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Een opsomming van al deze databanken kan u nagaan in de referenties van de originele richtlijn van CKS.

De zoekstrategie van deze CKS Guideline werd door ons bijgevolg als goed geëvalueerd. De basis voor hun klinische vragen wordt in deze guideline niet beschreven. Wel werd het artikel opgedeeld in verschillende hoofdstukken (Diagnose, Behandeling, etc.) en werd voor elk van deze hoofdstukken de basis voor de evidentie beschreven.

Er werd in de CKS guideline een kleine discordantie gevonden tussen de wijze waarop de auteurs de evidentie hebben samengevat en geïnterpreteerd, en de geformuleerde aanbeveling over veranderingen in levensstijl: terwijl de artikels handelen over de *preventie* van Raynaud, wordt er in de CKS samenvatting gesproken over de verbetering van de *symptomen* van Raynaud na rookstop of vermindering in alcoholconsumptie. Preventie van klachten en verbetering van de symptomen van deze klachten mogen echter niet over dezelfde kam geschoren worden.

De andere aanbevelingen in het artikel van CKS over de behandeling van Raynaud hangen daarentegen goed samen met de geselecteerde evidentie.
Er werd contact opgenomen met de auteurs van de CKS richtlijn, maar men kon ons geen evidentietabellen ter beschikking stellen om deze stap te faciliteren.

Cochrane Guideline

De zoekstrategie van de Cochrane Library is gekend om haar uitgebreide beschrijving van criteria voor inclusie van studies; alsook voor hun datacollectie en analyse. Ook in deze review werd hieraan voldaan.

Men heeft alle gerandomiseerde en geblindeerde onderzoeken naar de effecten van oraal toegediende calciumantagonisten in vergelijking met placebo of andere medicamenteuze behandeling bij mensen met het primaire fenomeen van Raynaud onderzocht.

Publicaties in andere talen dan het Engels werden vertaald vooraleer ze beoordeeld werden op geschiktheid.
Er werd gezocht in elektronische databanken zoals Medline, Embase, Cinahl en Amed. Daarbij werd ook handmatig gezocht in relevante tijdschriften. De volledige lijst en de zoekstrategie kan men terugvinden in het register [9] van de Cochrane Library.

De geselecteerde artikelen werden grondig doorgelezen door drie auteurs. Hierna werd beoordeeld of ze in aanmerking kwamen voor inclusie. Data werden geïncludeerd op basis van de 'Cochrane Data Extraction Template'.[10] Het risico op bias werd beoordeeld en er werd een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd.

De evidentie die gevonden werd uit deze data is correct geïnterpreteerd en samengevat door dezelfde auteurs. Daarnaast kan men concluderen dat er in de Cochrane richtlijn hetzelfde staat beschreven als in de oorspronkelijke studies. De richtlijn focust zelf nog meer op het niveau van evidentie van de resultaten en de mogelijkheden tot bias in de onderzoeken.

BMJ Guideline

Een uitgebreid systematisch literatuuronderzoek werd ondernomen in juni 2011 en opnieuw in oktober 2014 met vijf databases: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED en PubMed. De zoektermen voor "Raynaud" of "Raynaud's Disease" werden gecombineerd met de termen "epidemiologie "," prevalentie "," risico" of "incidentie". In deze meta-analyse werd met andere woorden gezocht naar de prevalentie en de risicofactoren van het Raynaud fenomeen. Dit leunt aan bij onze eerste klinische vraag.

Er is een goede consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten. De interpretatie van de auteurs van de BMJ is kritisch en correct.

De aanbeveling van de BMJ houdt er een bondige conclusie op na in vergelijking met de vele onderzochte studies. Er is nog meer onderzoek nodig.

9 http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clabout/articles/PVD/frame.html

10 http://training.cochrane.org/resource/data-collection-forms-intervention-reviews

RCT (Annals of the Rheumatic Diseases)
Wij kunnen hier geen beoordeling maken over de zoekstrategie, gezien dit onderzoek geen literatuurzoektocht heeft uitgevoerd.

5.1.4.4. Waardering van de aanbevelingen op courantheid

Omwille van het feit dat er voor elke gevonden richtlijn nagegaan werd of er ondertussen een update werd gepubliceerd en omwille van het feit dat er tijdens de screeningsfase van deze thesis ook een de novo literatuurzoektocht werd uitgevoerd volgens de watervalmethode, bevatten de bronnen gebruikt in deze thesis de meest recente informatie.

5.1.4.5. Toepasbaarheid van de aanbevelingen

De richtlijnen bundelden vele verschillende onderzoeken. Hierin werden calciumantagonisten onderzocht als behandeling voor Raynaud. De meest gebruikte stof voor de onderzoeken was nifedipine in gereguleerde afgifte of in een vorm met onmiddellijke vrijgave. Beide vormen werden beschouwd als effectief. De CKS richtlijn raadt bij de vorm met gereguleerde afgifte nifedipine van 20 mg aan, geleidelijk aan op te bouwen tot 60 mg. Nifedipine is lokaal beschikbaar in België en is ook terugbetaald. Een dosis van 20mg is hier echter niet verkrijgbaar, dit is enkel mogelijk vanaf 30 mg. Daarbij is enkel de vorm met gereguleerde afgifte beschikbaar. Het wordt verkocht onder de merknamen Adalat, Hypan of Nifedipine EG. De Cochrane review heeft ook onderzoeken met de stof nicardipine geïncludeerd. Deze is in België echter enkel verkrijgbaar voor intraveneuze toediening, en werd met andere woorden niet verder onderzocht in deze masterproef.

Ook bij de therapie met nitroglycerinezalf zijn er enkele kanttekeningen in de Belgische zorgcontext. In de studie is er een zalf onderzocht met 0,5% en 1,25% nitroglycerine in een basis van lanoline, witte vaseline en gezuiverd water. De zalf uit de studie is niet als specialiteit verkrijgbaar in België. Na overleg met enkele apothekers (apotheek Tanghe en apotheek Martens uit Mariakerke) leek het daarbij ook niet mogelijk om nitroglycerine als grondstof te bestellen om een magistrale bereiding te maken. Rectogesic (anale crème) bestaat wel als specialiteit. Deze bevat echter 4% nitroglycerine. Deze dosis is niet onderzocht in de studies.

5.1.5. Selectie van de aanbevelingen voor adaptatie

De aanbevelingen kunnen grotendeels behouden worden. Het zou echter interessant zijn om ook de aangeraden dosis van nifedipine toe te voegen aan de aanbeveling over de therapie van Raynaud. Daarbij stellen we voor dat men bij de toelichtingen aan de aanbeveling toevoegt dat intermittent profylactisch gebruik van nifedipine (bij koud weer of tijdens deelname aan buitenactiviteiten in de winter) voldoende kan zijn.

De aanbeveling over de topische behandeling met nitroglycerinezalf kan in twijfel getrokken worden. Hiervoor is slechts weinig evidentie voorhanden, en daarboven is deze zalf in België niet verkrijgbaar. Anderzijds is het een lokale behandeling en is het goed dat men andere mogelijkheden tot therapie beschouwt. We stellen voor deze behandeling te suggereren als tweede optie in de richtlijn.

5.1.6. Nazicht door de leescommissie

De matrix werd nagekeken door Dr. Nicolas Delvaux en goedgekeurd zonder bijzondere opmerkingen.

5.2. Fase twee: Adaptatiefase

Preventie van vasospastische episoden

De bewijskracht van deze richtlijn werd als matig ingeschat. Het studiedesign van de onderzoeken heeft geen beperkingen, gezien het risico op bias als erg klein wordt ingeschat. De resultaten zijn daarenboven consistent in twee verschillende onderzoeken. Daarbij is er geen vermoeden van publicatiebias. De bewijzen zijn echter indirect en onnauwkeurig en het gemeten totale effect is klein (B). De graad van aanbeveling is hoog, gezien artsen van mening zijn dat het uitvoeren van deze aanbeveling geen bijwerkingen heeft noch financieel een erg grote impact heeft. In dit opzicht overtreffen de voordelen van deze aanbeveling de nadelen. (1).

Het ganse lichaam en in het bijzonder de ledematen moeten warm worden gehouden: vermijden van blootstelling aan koude, warme kleding, het dragen van een extra paar warme handschoenen en sokken indien nodig. Kleine warmtezakjes binnen in de handschoenen kunnen ook helpen.
Bescherming van de vingers en tenen tegen letsels
Zorgvuldige nagelverzorging
Vermijden van strakke armbanden, ringen en schoeisel
Vermijden of stoppen met roken
Vermindering van koffie-inname
Vermijden van trillende werktuigen
Controle van emotionele stress (1B)

Geneesmiddelentherapie

Een hoog niveau van bewijskracht toont aan dat calciumantagonisten een minimale werkzaamheid hebben voor de behandeling van Raynaud op vlak van het aantal aanvallen. Dit niveau van bewijskracht toont ook aan dat calciumantagonisten weinig effect hebben op de ernst van de aanvallen. Er is geen bewijskracht aanwezig in verband met de duur van de aanvallen en de voorkeuren van de patiënt, omdat de kwaliteit van de evidentie laag tot zeer laag is door het geringe aantal patiënten in de geïncludeerde studies en door de wisselende kwaliteit van de uitkomstmetingen (B). De voor- en nadelen van het gebruik van deze aanbeveling zijn in evenwicht, indien men aanraadt de behandeling te gebruiken op geleide van de klachten en de bijwerkingen (1). Er werd besloten een kleine aanvulling te doen op de bestaande Duodecim richtlijn.

Nifedipine o.v.v. een langzaam absorbeerbare vorm is effectief gebleken in het verminderen van het aantal vasospastische episodes bij mensen met het syndroom Raynaud. Het heeft echter geen effect op de hevigheid van de aanvallen.(1B)

Het is moeilijk terug te vinden op welke evidentie de Duodecim aanbeveling over nitroglycerinezalf gebaseerd is. Het onderzoek dat wij over dit onderwerp teruggevonden hebben is een kwaliteitsvol onderzoek maar is niet krachtig genoeg om iets te kunnen bewijzen. Daarbij is deze therapie in België moeilijk te verkrijgen. Anderzijds is deze zalf wel een goed alternatief voor orale therapie. Er werd besloten deze richtlijn te behouden, maar met een lage GRADE score (2C).

Sommige patiënten kunnen baat hebben bij nitroglycerinezalf, aangebracht op de vingers. Hoofdpijn is een mogelijk nadelig effect en kan worden verlicht door het mengen van de nitroglycerinezalf met vaseline. We suggereren dit magistraal voor te schrijven indien mogelijk. (2C)

Betreffende de geneesmiddelentherapie vult de Duodecim richtlijn de mogelijkheden nog verder aan met angiotensinereceptorblokker, phospodiesterase-5-inhibitoren en selectieve serotonineheropnameremmers. Deze therapiemogelijkheden zouden verder onderzocht moeten worden. Ook wordt er in de richtlijn gesproken over een iloprostinfuus of een endothelinereceptorantagonist (bosentan). Volgens de mening van de auteurs en hun peers is dit therapie voor de 2e lijn.

<u>Indicaties voor verwijzing naar een specialist</u>
Er werd gekozen de bestaande Duodecim richtlijn inhoudelijk niet aan te passen. Het niveau van bewijskracht voor deze richtlijn is laag, aangezien de indicaties voor een verwijzing moeilijk te onderzoeken zijn in een RCT (C). Anderzijds kan deze aanbeveling zeker aangeraden worden, aangezien men zeker is dat de voordelen van verwijzen opwegen tegen de nadelen. Bijgevolg raden we deze aanbeveling aan (1).

Symptomen, tekens of resultaten van laboratoriumtests wijzend op een bindweefselziekte
Geen beterschap met de medicatie
Dreigend gangreen (1C)

5.3. Fase drie: Implementatiefase

5.3.1. Peer Review

De voorlopige richtlijn werd op 30 januari 2018 in twee onafhankelijke seminariegroepen aan een Peer Review onderworpen. De groep in Gent bestond uit 1 STACO en 8 HAIO's. De groep Evergem bestond uit 1 STACO, 1 STACO-in-opleiding en 7 HAIO's. Aan de hand van een powerpointpresentatie werd gepeild naar de kennis van deze artsen over het syndroom van Raynaud en ook naar hun dagelijkse praktijkvoering. De deelnemers werden uitgenodigd hun bedenkingen omtrent de aanbevelingen te delen.

1. Niet medicamenteuze behandeling

Dit zijn goede tips en goede adviezen die handig zijn voor de huisarts om mee te geven aan zijn patiënten.
Het zou eventueel aangevuld kunnen worden met nog meer adviezen of een patiëntenbrief.

2. Medicamenteuze behandeling

Nifedipine wordt vaak gebruikt in de praktijk. Ook rectogesic anale zalf (deze zalf bevat nitroglycerine en is bovendien verkrijgbaar in België) is al door enkele peers voorgeschreven geweest in het kader van Raynaud. Men vindt wel dat de richtlijn de dosis van de medicatie en eventueel de prijs van deze therapie zou moeten vermelden. Daarnaast zou de exacte inhoud van de magistrale bereiding ook erg handige informatie zijn voor huisartsen.
De andere medicamenteuze therapie die vermeld wordt in de richtlijn wordt in deze groep niet voorgeschreven. Daarbij beschouwt men een iloprostinfuus en bosentan als tweedelijnstherapie en zou dit niet vermeld moeten worden in deze richtlijn.

3. Verwijzing

Geen opmerkingen

Overweging

De dosis nifedipine werd toegevoegd aan de aanbeveling over de medicamenteuze therapie van Raynaud.

> Nifedipine o.v.v. een langzaam absorbeerbare vorm is effectief gebleken in het verminderen van het aantal vasospastische episodes bij mensen met het syndroom Raynaud. Het heeft echter geen effect op de hevigheid van de aanvallen.Men beveelt aan te starten met nifedipine 30mg, op te bouwen tot 60mg afhankelijk van de klachten en de bijwerkingen.(1B)

5.3.2.Formuleren van een praktijkconsensus

De praktijkconsensus werd geformuleerd tijdens een gepland overlegmoment tussen de PO, de HAIO en de overige artsen in de groepspraktijk. er werd informatie verstrekt rond het doel van deze consensus. Het onderwerp werd daarbij afgelijnd tot de therapie van Raynaud.
De methode beschreven in het handboek ‘Dokteren met kwaliteit’[11] werd hiervoor als basis gebruikt. Meer specifiek het vijfde hoofdstuk over ‘Richtlijnen toepassen in de praktijk’.

Na analyse van verschillende patiënten met het fenomeen van Raynaud in het EMD van de groepspraktijk werd door middel van een casus beschreven hoe er op dat ogenblik in de praktijk gehandeld werd.
De casus kan u hieronder vinden.

[11] Grouwels D., Seuntjens L., Vanden Bussche P. Dokteren Met Kwaliteit. Antwerpen, Standaard Uitgeverij, 2008.

Casus ter beschrijving van het handelen in de dagelijkse praktijk

Vrouw van 40 jaar komt met sinds geruime tijd last van 'dode vingers': vingers die helemaal wit worden. De patiënte had dit altijd al gehad, bij extreme kou. Nu trekt echter uit 3 vingers al het bloed weg, als de patiënte in aanraking komt met de koude. Dit kan door buiten in de regen te lopen, maar ook door de handen onder een koude kraan te houden of in de koelkast iets te nemen. Het begon haar vooral deze vakantie op te vallen, toen ze in Spanje was, had ze ondanks de warmte toch witte vingers als ze uit de zee kwam. Ook had ze last aan haar tenen. Het komt nu tot wel 5 keer per dag voor. Er zijn geen wondjes of ulcera aanwezig.

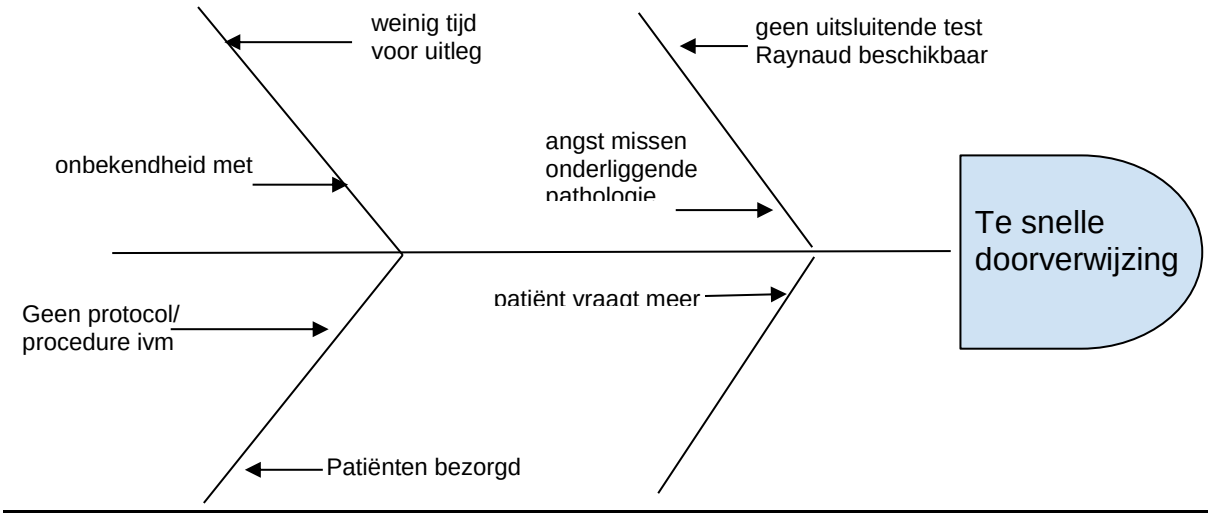
Deze patiënte werd doorgestuurd naar de internist. Onderzoeken werden verricht naar een eventuele onderliggende oorzaak van het syndroom van Raynaud. Bloedonderzoek, capillaroscopie, gastroscopie, etc. Er werd niets abnormaals gevonden en er werd dus besloten dat het om een primair Raynaudfenomeen gaat en zodus nifedipine voorgeschreven. Controle binnen 1 jaar werd wel aangeraden.

Nu komt de patiënte terug bij de huisarts omwille van aanhoudende klachten. Ze heeft gelukkig geen bijwerkingen van de nifedipine. Na een lange anamnese blijkt dat de patiënte nog niet begrijpt wat de diagnose is. Er wordt uitleg gegeven over Raynaud en de verstoring van de bloeddoorstroming. Ook worden er tips gegeven over het vermijden van vasospastische episoden: vermijden van strakke armbanden en ringen, minder roken, verminderen van koffie-inname, en natuurlijk ook het warm houden van vingers en tenen. Er wordt aan de nifedipine een nitroglycerinezalf geassocieerd.

Met deze aanpak worden de klachten van deze patiënte leefbaarder.

Deze casus werd besproken en er werd genoteerd wat de verschillen waren tussen de dagdagelijkse praktijkvoering en de geadapteerde Duodecim richtlijn. Het grootste verschil met de geadapteerde richtlijn was de snelheid van doorverwijzen naar de 2e lijn. Ook konden we afleiden dat patiënten niet genoeg geïnformeerd werden over de aandoening.
Er werd samen met de andere huisartsen beargumenteerd waarom er in de praktijk op deze manier gehandeld werd. De barrières of moeilijkheden om de richtlijn niet uit te voeren werden onderzocht met behulp van een visgraatmodel.

Visgraatmodel



Na het opstellen van dit visgraatmodel werd duidelijk dat de barrières om de richtlijn uit te voeren samengevat konden worden in twee punten. Enerzijds is de informatie voor huisartsen over het syndroom van Raynaud niet uitgebreid genoeg om een goede uitleg aan de patiënt te geven, anderzijds - en daarmee samenhangend - is de kennis van de huisarts over de indicaties tot doorverwijzing naar de tweede lijn niet voldoende.
Om dit eerste probleem aan te pakken werd gezamenlijk een patiëntenbrief opgesteld. Het tweede deel van het probleem wordt beantwoord door de richtlijn.
Dit alles werd geformuleerd in een praktijkconsensus.
Het opstellen van deze praktijkconsensus werd als erg aangenaam ervaren door de huisartsen, op deze manier werd een puzzelstukje uit het overaanbod aan richtlijnen vertaald naar de mogelijkheden van de eigen praktijk, terwijl tegelijkertijd het teamgevoel werd aangescherpt.

5.3.3. Focusgroep

5.3.3.1. Studiepopulatie

De zes deelnemers waren allen vrouwen van Belgische afkomst. Er werd een mooie spreiding wat betreft opleidingsniveau, statuut en werk gezien. De meerderheid ervaarde de eerste klachten tussen de 10 en 20 jaar. De frequentie van voorkomen van vasospastische episodes varieert tussen dagelijks en jaarlijks. De door de deelnemers ingeschatte ernst van de aanvallen is mooi gespreid. De meerderheid (66,66%) van de deelnemers ondervindt slechts een lichte weerslag op het functioneren. Warm houden wordt door patiënten toegepast om episodes te vermijden. 1/3 van de deelnemers gebruikt medicatie voor Raynaud.

Studiepopulatie			N (%)
Geslacht	Man Vrouw	0 6	(0) (100)
Gemiddelde leeftijd (j) [range]		46,66	[27-68]
Nationaliteit	Belg Andere	6 0	(100) (0)
Hoogst genoten opleiding	lager onderwijs lager secundair onderwijs hoger secundair onderwijs hoger onderwijs, korte type (2-3j) hoger onderwijs, lange type (4-5j) universitair onderwijs	1 0 2 1 0 2	(16,66) (0) (33,33) (16,66) (0) (33,33)
Statuut (nu of vroeger)	Arbeider Bediende vrij beroep / zelfstandige	3 3 1	(50) (50) (16,60)
Soort werk	Voornamelijk handenarbeid afwisselend handen- en intellectuele arbeid voornamelijk intellectuele arbeid	2 1 3	(33,33) (16,66) (50)
Duur Raynaud		0	(0)

	0-5j	1 (16,66)
	5-10j	4 (66,66)
	10-20j	1 (16,66)
	>20j	
Frequentie voorkomen		
	dagelijks	2 (33,33)
	wekelijks	2 (33,33)
	maandelijks	0 (0)
	jaarlijks	2 33,33)
Ernst Raynaud		
	zeer licht	1 (16,66)
	licht	3 (50)
	matig	1 (16,66)
	ernstig	1 (16,66)
	zeer ernstig	0 (0)
Weerslag op functioneren		
	zeer licht	4 (66,66)
	licht	0 (0)
	matig	2 (33,33)
	ernstig	0 (0)
	zeer ernstig	0 (0)
Niet-medicamenteus		
	warm houden	6 (100)
	koffie vermijden	0 (0)
	geen ringen of armbanden	0 (0)
	trillende werktuigen vermijden	0 (0)
	vermijden roken	0 (0)
Medicatiegebruik ikv Raynaud		
	ja	4 (66,6)
	neen	2 (33,3)
Medicamentheuze therapie	Nifedipine	4
	Nitroglycerinezalf	0
	Angiotensinereceptorblokkers (ARB's)	0
	Phospohodiesterase-5-inhibitoren (PD5I's)	0
	Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)	0

Tabel 8: Studiepopulatie

5.3.3.2. Focusgroepgesprek

<u>Voorkomen</u>

Het voorkomen van het syndroom van Raynaud loopt sterk uiteen bij onze participanten. Sommigen vertonen het klassieke patroon van wit-blauw-rood, anderen kennen enkel de wit-roodverkleuring of de blauwverkleuring. Frequentie en duur van voorkomen zijn ook verschillend. Deelnemers met minder ernstige klachten schrikken van de uitgesproken verkleuring en het voorkomen tot wel twintig keer per dag bij anderen. Bij de ene gaan de aanvallen na enkele minuten over, bij de andere duren deze gemiddeld een half uur.

De inschatting van de ernst van hun aandoening veranderde bij de deelnemers naarmate de focusgroep vorderde (men heeft de vragenlijst gedurende de sessie ingevuld). Een vrouw die haar klachten bijvoorbeeld in het begin van de avond als ernstig beschouwde, pastte dit idee aan bij het zien en horen van andermans ongemakken. Dit terwijl deze tweede dame haar klachten eigenlijk niet als ernstig evalueert. Eén van de deelnemers, een dame met littekens op haar vingers als gevolg van episodes van Raynaud, stelde haar beeld in positieve zin bij aangezien de frequentie van voorkomen van deze episodes niet erg hoog ligt, terwijl anderen het voorkomen van de wondjes net als een verzwarend element beschouwden.
Patiënten beschreven het gevoel dat gepaard gaat met de aanvallen als "*tintelingen", "gloeiend"* tot *"gevoelloos".*

Uitlokkende factoren

Episodes worden uitgelokt door koude en/of temperatuurverschillen, stresssituaties, of zonder duidelijk aanwijsbare oorzaak.

Zelfs een klein temperatuurverschil (van warm naar koud) kan een aanval uitlokken. Bij het wandelen in de koude komen aanvallen geregeld voor, maar ook binnenshuis kan een episode ontstaan, bijvoorbeeld na het opstaan uit een warm bed.

Episodes komen voor op momenten van acute stress, *"Het begon op de eerste dag van het middelbaar",* of nemen toe in periodes met meer chronische druk. "*Inderdaad, als ik dat achteraf bekijk was het erger in periodes dat ik niet goed in mijn vel zat".* Bij anderen is deze stressfactor dan weer helemaal niet aanwezig.

In uw badpak, maar met handschoenen! Zie het al staan in 't Nieuwsblad: "De

Vaak is er echter geen aanwijsbare uitlokkende factor en kan een episode ook bij warme temperaturen voorkomen, zelfs tijdens het zonnebaden in bikini.

Op een toetsenbord typen wordt in de literatuur beschreven als een mogelijk uitlokkende factor. Geen van onze patiënten heeft hier ervaring mee, doch het lijkt hen wel mogelijk. Er wordt opgemerkt dat het aanslaan van de toetsen van een computer tegenwoordig veel zachter is dan het aanslaan van de toetsen van de vroegere typemachines.

Ook van ringen wordt in de literatuur aangeraden ze te vermijden. Sommige patiënten kunnen zich daarin vinden, een andere helemaal niet. Niemand heeft hier ervaring mee, er wordt geopperd dat waarschijnlijk het knellen rond de vinger belangrijk is.

Bijkomende klachten

Gelinkt aan het voorkomen van het Raynaud fenomeen worden ook andere symptomen opgemerkt.

De vingers hebben bij sommige patiënten ook tussen de aanvallen door een andere kleur. De tipjes of de volledige vingers zijn dan permanent grauw van kleur. Verschillende patiënten beschrijven 'vlekjes' op de vingers.

Problemen met de bloedsomloop worden frequent genoemd als bijkomend probleem. Ieder van onze deelnemers heeft snel last van blauwe plekken en ‘gesprongen aders’. Dit wordt als vervelend en pijnlijk ervaren.

Patiënten bemerken daarnaast ook een grotere gevoeligheid aan koude over het hele lichaam, in vergelijking met andere mensen.

Gevoelens en reacties

Iemand merkt op dat het Raynaud fenomeen een aandoening is waar zelden over gepraat wordt. Hoewel het veel voorkomt, is het syndroom weinig bekend. Eén van de deelnemers herkende het enkel omdat haar vader het ook had gehad. Een andere participant schaamt zich als ze een episode heeft en probeert haar vingers zoveel mogelijk te verstoppen.

De participanten hebben vaak het gevoel dat ze zich aanstellen, wanneer ze vertellen over hun gevoeligheid voor de koude. Tegelijkertijd beseffen ze dat anderen niet kunnen weten wat het is zonder het zelf gevoeld te hebben. Eén dame beschrijft hoe ze het fenomeen bij haar vader bagatelliseerde tot het moment dat ze zelf aanvallen kreeg en het begreep. Patiënten worden soms aangestaard, enerzijds voor de kleur van hun vingers, anderzijds voor hun onhandigheid bij kleine handelingen zoals met kleingeld betalen of het feit dat ze handschoenen dragen terwijl het warm is. Een oplossing hiervoor zou zijn om het fenomeen van Raynaud meer bekendheid te geven.

Beperkingen

Beperkingen in het dagelijkse leven zijn afhankelijk van de ernst van het fenomeen. Een patiënte die verschillende keren per dag aanvallen heeft zegt er functioneel weinig last van te ondervinden.

Een andere vrouw heeft vooral last van koude over haar hele lichaam, wat haar in belangrijke mate beperkt. Zij komt bijna niet meer buiten.

Vaak zijn fijne handelingen moeilijk, zoals een rits dichtdoen of munten oprapen, waardoor een dame blij is dat zij tegenwoordig op vele plaatsen met bancontact kan betalen.

Diagnose

Het fenomeen van Raynaud is voor de deelnemers van onze focusgroep geen reden tot een consultatie bij de dokter en wordt aan de dokter gemeld indien er om een andere reden een consultatie plaatsvindt.

De diagnose wordt meestal door de huisarts gesteld. Bij één patiënte werd het opgemerkt door een arts-specialist, ook tijdens een consultatie om een andere reden.

Patiënten waren in het algemeen redelijk tevreden over de informatie die zij kregen van hun arts. Eén patiënte merkt op dat zij graag meer informatie had gekregen over de mogelijkheden tot behandeling, aangezien dit niet vermeld was geweest.

Het belang dat gehecht wordt aan bijkomend diagnostisch onderzoek lijkt afhankelijk van hoe de klachten beleefd worden en of er andere symptomen aanwezig zijn.

De patiënten met weinig ernstige of weinig frequente klachten hechten allen weinig belang aan bijkomend onderzoek. Een andere deelneemster daarentegen vermoedt een verband tussen Raynaud en de bij haar vastgestelde MS. Deze laatste dame vroeg aan haar huisarts om verder onderzoek te doen, hierbij niet direct één of ander onderzoek in gedachten

houdend. De huisarts is hier niet op kunnen ingaan aangezien hij zelf ook niet direct wist wat te doen.

Twee patiënten werden doorverwezen voor intensief bijkomend onderzoek naar een onderliggende oorzaak. Ze ondergingen beiden een capillaroscopie. Dit onderzoek werd niet als belastend ervaren en belangrijk blijkt ook dat het niet pijnlijk is.

Verder wordt een grondig nazicht bij de longspecialist, longfunctiemeting en huidonderzoek beschreven.

Het totaal aan bijkomende onderzoeken in specialistische setting wordt als erg belastend ervaren. Patiënten spreken in dit opzicht vooral over de tijdsinvestering die de onderzoeken vragen. Vaak wordt een hele dag uitgetrokken voor consultaties bij verschillende specialisten. Andere factoren die meespelen zijn de prijs en de moeite van de verplaatsing. Voor één van de dames is het gebrek aan verbetering van de klachten na al die onderzoeken een belangrijke factor.

Onderzoek in studieverband

Eén dame weet dat de bijkomende onderzoeken bij haar ook in studieverband gebruikt worden in Het UZ Gent maar had hier negatieve ervaringen mee. Zij kreeg facturen van consultaties die enkel op vraag van de onderzoekers gebeurden. Na het ontvangen van deze factuur is ze uit het onderzoek gestapt.

Behandeling

Vier deelnemers gebruiken momenteel medicatie om hun episodes van Raynaud onder controle te houden. Elk van hen gebruikt nifedipine 30 mg (Adalat of een van de generieke merken). Zij nemen dit al enkele jaren en ervaren geen bijwerkingen. Desalniettemin weten de deelnemers niet of deze medicatie een verschil maakt in het aantal episodes van Raynaud of de ernst van de episodes, aangezien ze deze nog nooit proberen stoppen hebben.

5.3.3.3. Overweging

Onze patiënten vinden het Raynaud fenomeen geen reden om in eerste instantie bij de dokter langs te gaan. Alle deelnemers hadden dit echter al met hun huisarts besproken tijdens een andere consultatie. Belangrijk blijkt vooral goede informatie over het ontstaansmechanisme en toch ook over de mogelijkheden tot behandeling. De nood aan diagnostisch onderzoek lijkt af te hangen van de ervaren ernst en/of bijkomende symptomen. Bijkomend onderzoek bij de huisarts werd niet besproken, intensief bijkomend onderzoek in het ziekenhuis werd als belastend ervaren.

6. Discussie

Binnen het bestek van deze masterproef werd een adaptatie gemaakt van de Finse Duodecim richtlijn “Raynaud en acrocyanose”. Enerzijds werd de richtlijn aangevuld met literatuur uit nieuwere onderzoeken, en anderzijds werd hij omgezet naar de Belgische context. Hiervoor werd de gestandaardiseerde ADAPTE-methode gebruikt.

Bij het begin van de screeningsfase werd de scope van dit onderzoek vastgelegd door middel van vier klinische vragen. De eerste klinische vraag handelt over de preventie en de niet-medicamenteuze behandeling van Raynaud. Er werden twee klinische vragen opgesteld in verband met de medicamenteuze behandeling van Raynaud en een laatste over de indicaties tot verwijzing bij patiënten met Raynaud. De technische onderzoeken en diagnose van het syndroom van Raynaud werden behandeld door mijn collega Annelien Braeckman en kan u in haar thesis vinden.

Na de zoektocht naar richtlijnen in zowel Belgische als internationale databanken werd slechts 1 richtlijn als geschikt beoordeeld voor deze masterproef. Aangezien de richtlijn te weinig informatie bevatte om al onze klinische vragen te beantwoorden, en ook om de courantheid van de aanbevelingen te garanderen werd nadien een ‘de novo literatuurzoektocht’ ondernomen. De watervalmethode volgend werden uiteindelijk nog drie andere onderzoeken geselecteerd voor deze masterproef.
Er werden zodoende vier documenten weerhouden die de basis vormden voor dit adaptatieproces. De CKS richtlijn “Raynaud’s phenomenon” werd met de AGREE-II methode door de twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar beoordeeld. Daarnaast werd er gebruik gemaakt van een systematic review uit de Cochrane Library, een meta-analyse uit de British Medical Journal en een RCT over de topische applicatie van nitroglycerine.

In de adaptatiefase werd alle bovenstaande informatie afgewogen, waarna besloten werd enkel kleine inhoudelijke wijzigingen aan te brengen aan de bestaande Duodecim richtlijn. Dit zijn vooral aanvullingen met betrekking tot de implementatie van de richtlijn in de Belgische context.

Tijdens de implementatiefase werd de voorlopige richtlijn in praktijk gebracht. Aan de hand van een presentatie van de richtlijn werd een peer review georganiseerd. Hieruit leerde men dat het goed zou zijn om de dosis van de medicatie in de richtlijn te vermelden. Daarnaast werd een deel van de medicamenteuze therapie die aangeraden wordt in de richtlijn door de peers beschouwd als tweedelijnstherapie. Ook ontstond tijdens deze review het idee van een patiëntenbrief om de informatie naar de patiënt nog duidelijker te maken.

Daarnaast werd de voorlopige richtlijn met collega’s besproken aan de hand van een casus die toonde hoe patiënten met Raynaud in de dagdagelijkse praktijk behandeld worden. Met behulp van een visgraatdiagram werd vervolgens en praktijkconsensus bereikt volgens de geadapteerde richtlijn. Ook hier werd gewag gemaakt van een patiëntenbrief om de praktijkvoering rond de behandeling van Raynaud te optimaliseren.

Als laatste werden de patiënten zelf betrokken door middel van een focusgroep. Onze patiënten vonden het Raynaud fenomeen geen directe reden om bij de dokter langs te gaan aangezien het hen niet echt ongerust maakte; het werd vooral als vervelend ervaren. Patiënten ervaarden bovendien relatief weinig beperkingen als gevolg van het Raynaud fenomeen, bij sommigen was er echter wel schaamte aanwezig. De nood aan meer bekendheid over het onderwerp werd geuit. De nood aan diagnostisch onderzoek leek af te hangen van de ervaren ernst en/of bijkomende symptomen. Patiënten beschreven hierbij vooral afwijkingen aan de bloedvaten, en een algemene koudegevoeligheid. Aanvullend onderzoek bij de huisarts werd niet besproken, intensief bijkomend onderzoek in het ziekenhuis werd als belastend en tijdrovend ervaren. Patiënten hechten vooral belang aan juiste informatie.

De opmerkingen uit de implementatiefase in acht nemend, werd de dosering van nifedipine aan de aanbeveling over de medicamenteuze therapie van Raynaud toegevoegd. De praktijkconsensus en de focusgroep maakten daarbij duidelijk dat het belangrijk is dat huisartsen op de hoogte zijn van dit fenomeen, en duidelijke informatie kunnen geven. Hiervoor werd een patiëntenbrief opgesteld.

De sterkte van deze masterproef is eerst en vooral de gestandaardiseerde procedure waarmee het adaptatieproces werd uitgevoerd. Het ADAPTE Framework is een internationaal instrument, het zorgt ervoor dat men duidelijk kan volgen op welke manier de informatie opgezocht en beoordeeld werd. Daarnaast werden de geselecteerde richtlijnen onafhankelijk door twee onderzoekers beoordeeld met het AGREE II instrument en werd er een uitgebreid literatuuronderzoek uitgevoerd. Een tussentijdse controle en regelmatige evaluatie van het geleverde werk door onderzoekers met ervaring binnen het adaptatieproces bewaakten de kwaliteit.
Er werd aan de aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn een GRADE of recommendation toegevoegd en er werd ook een toetsing uitgevoerd in twee huisartsenpraktijken. Voor zover ons bekend is er geen onderzoek naar de ervaringen, waarden en voorkeuren van patiënten omtrent Raynaud. Onze - weliswaar beperkte - focusgroep levert hierover waardevolle informatie.

Beperkingen van deze masterproef zijn het feit dat het literatuuronderzoek werd uitgevoerd door onderzoekers zonder ervaring binnen het adaptatieproces. Ook werd de literatuur telkens maar door één onderzoeker opgezocht en beoordeeld. Er werden echter verschillende tussentijdse terugkomavonden voorzien ter controle, bovendien werd op het einde van de screeningsfase een nauwkeurig nazicht verricht door de leescommissie.
De peer review werd enkel in twee seminariegroepen uitgevoerd, waarbij voornamelijk HAIO's bevraagd werden. Een toetsing bij artsen met meer ervaring, bijvoorbeeld in een LOK-groep, kan andere opmerkingen opleveren.

Een andere beperking van deze masterproef is het gebrek aan literatuuronderzoek naar de effecten van andere medicamenteuze therapie. Deze staan nog steeds vermeld in de richtlijn als mogelijke therapie. Verder onderzoek is hier van belang.

Er worden enkele opportuniteiten naar de toekomst toe gezien. Idealiter zou een patiëntenbrief de huisartsen kunnen helpen bij het geven van informatie over Raynaud aan hun patiënten. Daarnaast kan een herhaling van de focusgroep verdere nuttige informatie

opleveren. Hoewel onze populatie een mooie spreiding bevat kunnen andere bevolkingsgroepen andere meningen toegedeeld zijn. Mogelijks hebben bijvoorbeeld mannen of patiënten van een andere afkomst een andere kijk op de zaak.

De geadapteerde Duodecim richtlijn is een waardevolle hulp voor hulpverleners in de eerste lijn. Meer onderzoek is echter nodig naar de waarde van technisch onderzoek voor de diagnosestelling, de mogelijkheden van de preventie van een episode van Raynaud en de effecten/bijwerkingen van medicamenteuze therapie naast de therapie met nifedipine. Daarnaast is het vooral van belang de patiënten goed te informeren over hun diagnose en de mogelijke preventieve maatregelen die ze kunnen nemen. Het is vanzelfsprekend om patiënten door te sturen naar de tweede lijn, maar dit enkel indien symptomen duiden op een onderliggende oorzaak van het fenomeen van Raynaud of bij twijfel over de diagnose.

7. Besluit

Deze masterproef heeft de literatuur rond het syndroom van Raynaud onder de loep genomen en vergeleken met de reeds bestaande richtlijn voor de behandeling van Raynaud. Op basis hiervan werden enkele voorstellen tot adaptatie van deze richtlijn geformuleerd. Naast het nuanceren van het effect van de aanbevolen medicamenteuze therapie op het syndroom van Raynaud, werd ook de aanbevolen dosis van deze therapie toegevoegd.

8. Finale richtlijn

1. Overzicht

Behandeling van Raynaud en Acrocyanose

Preventie van de vasospastische episodes door het warm houden van het hele lichaam en in het bijzonder de ledematen.
De eerste optie in de medicamenteuze therapie is de calciumantagonist nifedipine.
Indien de medicamenteuze therapie niet voldoende is of indien er symptomen zijn van een onderliggende oorzaak van het syndroom van Raynaud wordt er doorverwezen.

Gebaseerd op de richtlijn van Duodecim, geadapteerd door EBpracticenet.

2. Introductie en achtergrond

Deze richtlijn is opgesteld door de Finse artsenorganisatie Duodecim en werd vertaald naar het nederlands door de Belgische digitale databank EBpracticenet. Daarbij werd de inhoud geadapteerd naar de Belgische context en aangepast naar de recentste literatuuronderzoeken op basis van de ADAPTE Toolkit door twee onafhankelijke onderzoekers: Annelien Braeckman en Lucie Blondé.

3. Doelstelling

Deze richtlijn wil een onderbouwde houvast bieden bij de behandeling van het Raynaud fenomeen en acrocyanose.

4. Doelgroep voor de richtlijn

Deze richtlijn werd geschreven voor Belgische artsen werkzaam in de eerste lijn.

5. Patiëntenpopulatie

Patiënten met klachten van een pijnlijke verkleuring van vingers en/of tenen.

6. Klinische vragen
    a. Zijn preventieve maatregelen zoals warm houden van de handen, vermijden van roken, koffie, trillende werktuigen, emotionele stress en het vermeerderen van sporten effectief in de aanpak van patiënten met Raynaud?
    b. Hoe effectief is medicamenteuze therapie onder de vorm van nifedipine/nicardipine voor patiënten met Raynaud?
    c. Hoe effectief is medicamenteuze therapie onder de vorm van nitroglycerinezalf voor patiënten met Raynaud?
    d. Wat zijn de indicaties voor de verwijzing van patiënten met Raynaud?

7. Kernboodschap

- Preventie van vasospastische episodes door het warm houden van de ledematen, vermijden van roken, koffiegebruik, trillende werktuigen en emotionele stress. (1B)
- Medicamenteuze therapie met nifedipine (1B)
- Verwijzing bij symptomen wijzend op secundaire Raynaud of dreigend gangreen (1C)

8. De aanbeveling

Preventie van vasospastische episodes

Het ganse lichaam en in het bijzonder de ledematen moeten warm worden gehouden: vermijden van blootstelling aan koude, warme kleding, het dragen van een extra paar warme handschoenen en sokken indien nodig. Kleine warmtezakjes binnen in de handschoenen kunnen ook helpen.
Bescherming van de vingers en tenen tegen letsels
Zorgvuldige nagelverzorging
Vermijden van strakke armbanden, ringen en schoeisel
Vermijden of stoppen met roken
Vermindering van koffie-inname
Vermijden van trillende werktuigen
Controle van emotionele stress (1B)

Medicamenteuze therapie

Nifedipine o.v.v. een langzaam absorbeerbare vorm is effectief gebleken in het verminderen van het aantal vasospastische episodes bij mensen met het syndroom Raynaud. Het heeft echter geen effect op de hevigheid van de aanvallen. Men beveelt aan te starten met nifedipine 30mg en op te bouwen tot 60mg afhankelijk van de klachten en de bijwerkingen.(1B)

Sommige patiënten kunnen baat hebben bij nitroglycerinezalf, aangebracht op de vingers. We suggereren deze zalf magistraal voor te schrijven. (2C) Hoofdpijn is een mogelijk nadelig effect en kan worden verlicht door het mengen van de nitroglycerinezalf met vaseline.

Angiotensinereceptorblokkers (ARBs), phosphodiesterase-5-inhibitoren of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) kunnen eveneens worden geprobeerd.

~~Bij patiënten met Raynaudfenomeen, geassocieerd met sclerodermie, wordt iloprostinfuus gebruikt in ernstige gevallen om vingerulceraties (huidnecrose) en vasospastische episodes te voorkomen en om de genezing van ulcera te bevorderen.~~
~~De endothelinereceptorantagonist bosentan is bewezen nuttig in de preventie van recidieven van vinger ulcera.~~

Indicaties voor verwijzing naar een specialist
Symptomen, tekens of resultaten van laboratoriumtests wijzend op een bindweefselziekte
Geen beterschap met de medicatie
Dreigend gangreen (1C)

9. Toelichting tot de aanbeveling

- Bijwerkingen op nifedipine komen vaak voor. Deze houden in: hoofdpijn, enkeloedeem, warmte-opwellingen, hypotensie en reflectoire tachycardie.
- Intermittent gebruik van de medicamenteuze therapie (bij koud weer of tijdens deelname aan buitenactiviteiten in de winter) kan voldoende zijn om het syndroom onder controle te houden.
- Indien er geen klachten meer zijn, overweeg om tijdelijk te stoppen met de therapie aangezien de ziekte in remissie kan gaan.
- Behandelingen voor ernstige Raynaud's en digitale ischemie kunnen enkel in de tweede lijn worden gegeven.
- Een patiëntenbrief kan nuttig zijn als aanvulling op de tips en adviezen ter preventie van vasospastische episodes in het syndroom van Raynaud.

10. Basis voor de aanbeveling

De aanbeveling over preventieve maatregelen is overgenomen uit de oorspronkelijke Duodecim-aanbeveling. Daarbij werd ook de informatie die hierover te vinden was in de CKS-richtlijn ‘Raynaud’s Phenomenon’ doorgenomen. Deze CKS richtlijn baseert zich op een studie uit 1999 van Palesch et al. en een studie uit 2007 van Suter et al. Geen van deze studies kon echter significant aantonen dat rookstop of alcoholstop het Raynaud fenomeen kan verbeteren. Bij gebrek aan goed bewijs uit RCT's over de werkzaamheid van de aanbevolen maatregelen, worden aanbevelingen gedaan op basis van expert opinion in overzichtsartikelen (Kaufman and All, 1996; Landry et al., 1996; Waller, 1997; Wigley, 2002; Bakst et al, 2008).

De aanbeveling over de medicamenteuze therapie is gebaseerd op de Review uit Cochrane en ook de CKS richtlijn. De aanbeveling werd opgesplitst in 3 uitkomstmaten. Zie Summary of Findings tabel.

De aanbeveling over nitroglycerinezalf is gebaseerd op een RCT uit de British Medical Journal. Men heeft het effect van de zalf op de bloeddoorstroming gemeten met een Doppler, na applicatie van de zalf en 5 minuten blootstelling aan een temperatuur van -20°. Bij de zalf met een dosis van 0,5% nitroglycerine werd een effect van 1.77 (1.03, 3.07) gemeten, bij de zalf met een dosis van 1,25% nitroglycerine werd een effect van 2.02 (1.17, 3.49) gemeten. Zie onderstaande tabel.

De aanbeveling over de verwijzing van patiënten met Raynaud is wederom gebaseerd op de CKS richtlijn. Deze aanbevelingen werden gedaan op basis van expertise. Een expert van de federatie voor Raynaud en sclerodermie stelt dat de verwijzing naar een gespecialiseerd centrum gemaakt moet worden bij symptomen of klachten die secundaire Raynaud doen vermoeden. Behandelingen voor ernstige Raynaud's en digitale ischemie kunnen enkel in de tweede lijn worden gegeven.

Summary of Findings voor de Therapie van het Syndroom van Raynaud

Uitkomst-en	Effecten	N°	GRADE	Comments
Hoe effectief is medicamenteuze therapie onder de vorm van nifedipine voor patiënten met Raynaud? * Het risico in de interventiegroep (en het CI van 95%) is gebaseerd op het veronderstelde risico in de vergelijkingsgroep en het relatieve effect van de interventie (en zijn 95% CI).				
Aantal aanvallen	Het gemiddelde verschil in het aantal aanvallen in de interventiegroep was 0,23 standaarddeviaties meer (0,08 tot 0,38) dan de placebogroep. Dit vertaalt naar 1,72 (0,60 tot 2,84) minder aanvallen per week.	296 (7 RCTs)	moderate	Met uitzondering van RTS 2000, die een hogere 95%CI voor het gemiddelde verschil in het aantal aanvallen had, waren de CI's consistent in de verschillende onderzoeken. Een sensitiviteitsanalyse met RTS 2000 uitgesloten w&s niet in staat om het waargenomen significante verschil in behandeling te reproduceren. De langere follow-up tijd van RTS 2000 is voorgesteld als een mogelijk uitleg voor dit discordant interval.
Duur vd aanvallen	Eén studie meldde een aanvalsduur van 11 minuten in de placebogroep vergeleken met 13 minuten in de Nicardipine-groep	16 (1 RCT)	very low	De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomstduur van aanvallen werd beschouwd als zeer laag vanwege het feit dat enkel informatie over 13 deelnemers in 1 onderzoek beschikbaar was (Wollersheim 1991), en er was daarbij geen informatie over variatie in respons (precisie) beschikbaar.

Ernst scores	De belangrijkste studie meldde een verschil in gemiddelde (95% CI) ernstscore van 0,2 (0 tot 0,4) in het voordeel van nicardipine voor 60 patiënten in een cross-over studie.	291 (6 RCTs)	high	Hoewel er zes onderzoeken rapporteerden over de ernstscores, rapporteerde slechts één studie over deze uitkomst op een manier die robuuste conclusies kon trekken (Vayssairat 1991). Dit was een goed ontworpen cross-overstudie van 60 deelnemers en het bewijsmateriaal dat uit deze studie naar voren kwam, was consistent met de beperkte informatie die door de rest werd verstrekt. Als zodanig zijn wij van mening dat de kwaliteit van het bewijs in relatie tot de ernst van de uitkomsten hoog is.
Hoe effectief is medicamenteuze therapie onder de vorm van nitroglycerinezalf voor patiënten met Raynaud?				
Bereiken vd basis bloeddoor-stroming	Bij de dosis 0,5% nitroglycerine werd een effect van 1.77 (1.03, 3.07) gemeten, bij een dosis van 1,25% nitroglycerine werd een effect van 2.02 (1.17, 3.49) gemeten.	214	2C	De auteurs stellen dat dit een 'proof of concept' studie is. Dit geeft aan dat deze interventie zou kunnen toegepast worden maar zegt niets over effectiviteit. Dit onderzoek geeft ons dus een richting maar is niet krachtig genoeg om iets te bewijzen. Daarbij komt het feit dat deze specialiteit niet in België verkrijgbaar is

Tabel 9: Summary of Findings

11. Peer review proces

De richtlijn werd voorgesteld in de vorm van een presentatie aan een groep peers. Hierna konden opmerkingen gegeven worden.

In het algemeen werden de aanbevelingen uit de richtlijn reeds gevolgd door de huisartsen. Er waren echter toch enkele opmerkingen en adviezen.
Eerst en vooral met betrekking tot de preventie van de vasospastische episodes van Raynaud. Meer informatie voor de patiënt zou meegegeven kunnen worden in een patiëntenbrief.
Daarbij kwamen opmerkingen over de medicamenteuze behandeling van Raynaud. Men vond dat de richtlijn de dosis van de medicatie zou moeten vermelden.

12. Planning voor update

Een update van de richtlijn dient vijfjaarlijks te worden uitgevoerd

13. Referenties

1. CKS Guideline. Raynaud's Phenomenon. CKS. 2013.
2. Ennis H, Hughes M, Anderson ME, Wilkinson J, Herrick AL. Ca channel blockers for primary Raynaud's phenomenon (review). Cochrane Database of Systematic reviews 2016, Issue 2. Art. no. : CD002069.
3. Garner R, Kumari R, Lanyon P, Doherty M, Zhang W. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon : systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ Open. 2015 Mar 16 ; 5(3).

4. Hummers LK, Dugowson CE, Dechow FJ, Wise RA, Gregory J, Michalek J, Yenokyan G, McGready J, Wigley FM. A multi-centre, blinded, randomised, placebo-controlled, laboratory-based study of MQX-503, a novel topical gel formulation of nitroglycerine, in patients with Raynaud phenomenon..Ann Rheum Dis. 2013 Dec; 72(12) 1962-7.

14. Lijst van auteurs en belangenvermengingen

Dr Annelien Braeckman, huisarts in opleiding te Rieme, Universiteit Gent
Dr Lucie Blondé, huisarts in opleiding te Gent, Universiteit Gent

9. Referenties

1. LeRoy EC1, Medsger TA Jr.. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. Clin Exp Rheumatol. 1992; 10(5).
2. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon..Rheumatology (Oxford). 2005; 44(5): 587-96.
3. Maricq HR1, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C, Vionnet-Fuasset M, Jiguet M, Valter I. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. J Rheumatol. 1997 May; 24(5):879-89.
4. Silman A1, Holligan S, Brennan P, Maddison P.. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. BMJ 1990 Sep; 301(6):752:590-2.
5. Palesch YY, Valter I, Carpentier PH, Maricq HR. Association between cigarette and alcohol consumption and Raynaud's phenomenon. J Clin Epidemiol. 1999 Apr;52(4):321-8.
6. CKS Guideline. Raynaud’s Phenomenon. CKS. 2013.
7. Ennis H, Hughes M, Anderson ME, Wilkinson J, Herrick AL. Ca channel blockers for primary Raynaud’s phenomenon (review). Cochrane Database of Systematic reviews 2016, Issue 2. Art. no. : CD002069.
8. Garner R, Kumari R, Lanyon P, Doherty M, Zhang W. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud’s phenomenon : systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ Open. 2015 Mar 16 ; 5(3).
9. Hummers LK, Dugowson CE, Dechow FJ, Wise RA, Gregory J, Michalek J, Yenokyan G, McGready J, Wigley FM. A multi-centre, blinded, randomised, placebo-controlled, laboratory-based study of MQX-503, a novel topical gel formulation of nitroglycerine, in patients with Raynaud phenomenon..Ann Rheum Dis. 2013 Dec; 72(12) 1962-7.

10. Bijlagen

10.1. Matrix

Hieronder kan u enkele voorbeelden vinden van het gebruik van de matrix die ter beschikking werd gesteld door EBPracticenet. De volledig ingevulde matrix kan opgevraagd worden bij de verantwoordelijken van EBPracticenet.

A	B	C	D	E	F	G	H
Literatuuronderzoek: geëxcludeerde artikels							
							Reden voor exclusie
1.	Raynaud's phenomenon.	Best Practice & Res	UK	2016	http://www.bprclinrhe	AMSTAR 8/11	te lage score
2.	Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon	BMJ	UK	2012	http://www.bmj.com.	AMSTAR 8/11	te lage score
3.	Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia.	Current Rheumatolo	US	2013	https://www.ncbi.nlm	AMSTAR 2/11	te lage score
4.	Therapeutic implications from the pathogenesis of Raynaud's phenome	Review of Clinical Immunology		2017	http://www.tandfonlir	NO FULLTEXT	geen fulltext
5.	Current medical and surgical management of Raynaud's syndrome.	J Vasc Surg.	US	2013	http://www.jvascsurg	AMSTAR 3/11	te lage score
6.	Raynaud's phenomenon (primary).	BMJ Clin Evid.	UK	2013	https://www.ncbi.nlm	AMSTAR 5/11	te lage score
7.	Raynaud's phenomenon: From molecular pathogenesis to therapy	Autoimmunity Revie	US	2014	http://www.sciencedi	AMSTAR 1/11	te lage score
8.	Treatment options in Raynaud's phenomenon	Expert Opinion on C	US	2014	http://www.tandfonlir	NO FULLTEXT	geen fulltext
9.	Raynaud's phenomenon	NEJM	UK	2016	http://www.nejm.org/	AMSTAR 1/11	te lage score
1.	Effectiveness of calcium channel blockers for Raynaud phenomenon.	Am Fam Physician.	US	2014	http://www.aafp.org/	AMSTAR 0/11	te lage score
2.	Management of Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers	Current Treatment C	US	2015	https://link.springer.c	AMSTAR 4/11	te lage score
RCT							
1.	Head-to-head comparison of udenafil vs amlodipine in the treatment of	Rheumatology	UK	2014	https://academic.oup	8/10	gaat over secundaire Ray
Cochrane							
1.	Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon	Cochrane	US	2012	http://onlinelibrary.wi	AMSTAR 11/11	meer recente cochrane a
Evidence Summaries							
1.	Raynaud's Phenomenon: A Brief Review of the Underlying Mechanisms	Front. Pharmacol.	Switzerland	2016	http://journal.frontiersin.org/article/10.338		niet relevant
2.	Raynaud's phenomenon and digital ischaemia - Pharmacologic approac	Vasa - European Jou	EU	2016	http://econtent.hogrefe.com/doi/10.1024/0		niet relevant

Geëxcludeerde artikels.

	RL2: Cochrane - Calcium Channel blockers for primary Raynaud's phenomenon		
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling		
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline
Klinische vraag 2: Hoe effectief is medicamenteuze therapie onder de vorm van nifedipine voor patiënten met Raynaud?	The randomised controlled trials included in this review provide moderate quality evidence that oral calcium channel blockers are minimally effective in the treatment of primary Raynaud's phenomenon as measured by the frequency of attacks and high-quality evidence that they have little effect on severity.	* Number of attacks: moderate quality * Duration of attacks: very low quality * severity scores: High quality * Patient preference scores: low quality	/

Bijhouden van de inhoud van elke aanbeveling.

Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op samenhang			
1. Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	2. Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	3. Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?	Opmerkingen?
De zoekstrategie is beschreven in de 'specialised register' sectie van de cochrane library. De zoekstrategie is breder dan de klinische vraag (CACB ipv nefidipine) maar komt voor de rest volledig overeen met de klinische vraag	Ja. De evidentie die gevonden werd is correct geïnterpreteerd en samengevat.	JA, er staat in de studies hetzelfde als er in de aanbeveling staat. De aanbeveling focust echter nog meer op het niveau van de evidentie en de mogelijkheden tot bias	

Waardering van de aanbeveling op samenhang.

Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op courantheid			
Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT,…) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht? (en ook de data en in welke bronnen je gezocht hebt!)	Bijkomende opmerkingen?
For this update the Cochrane Vascular Tr (TSC) searched the Specialised Register the TSC searched the Cochrane Central Trials (CENTRAL) 2015, Issue 12, part of Library, www.cochranelibrary.comThe TS for details of ongoing and unpublished stu 'Raynaud'; World Health Organization International C (apps.who.int/trialsearch/) ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov/) ISRCTN registry (www.controlled-trials.co rctsearch.asp	recentere RCT's	search terms: Raynaud's disease OR Raynaud's phenomenon AND Calcium Channel Blockers OR vasodilatators in PubMed en EMBASE	

Waardering van de aanbeveling op courantheid.

10.2. PICO elementen van de novo literatuurzoektocht

<u>Klinische vraag 1: Zijn preventieve maatregelen zoals warm houden van de handen, vermijden van roken, koffie, trillende werktuigen, emotionele stress en het vermeerderen van sporten effectief in de aanpak van patiënten met Raynaud?</u>

Onderzoeksvraag: Welke maatregelen vermijden het optreden van een episode van Raynaud?		
A	P	patiënten met Raynaud fenomeen
	I	vermijden van roken
	C	geen preventie
	O	vasospastische episodes
B	P	patiënten met Raynaud fenomeen
	I	vermijden van koffie
	C	geen preventie
	O	vasospastische episodes
C	P	patiënten met Raynaud fenomeen
	I	vermijden van emotionele stress
	C	geen preventie
	O	vasospastische episodes
D	P	patiënten met Raynaud fenomeen
	I	vermijden van trillende werktuigen
	C	geen preventie
	O	vasospastische episodes

Klinische vraag 2: Hoe effectief is medicamenteuze therapie onder de vorm van nifedipine/nicardipine voor patiënten met Raynaud?

Onderzoeksvraag: Wat is het effect van nifedipine bij patiënten met Raynaud?	
P	patiënten met Raynaud fenomeen
I	nifedipine oraal
C	placebo
O	vasospastische episodes

Klinische vraag 3: Hoe effectief is medicamenteuze therapie onder de vorm van nitroglycerinezalf voor patiënten met Raynaud?

Onderzoeksvraag: Wat is het effect van nitroglycerinezalf bij patiënten met Raynaud?	
P	patiënten met Raynaud fenomeen
I	nitroglycerine lokaal
C	placebo
O	vasospastische episodes

Klinische vraag 4: Wat zijn de indicaties voor de verwijzing van patiënten met Raynaud?

Onderzoeksvraag: Zijn leeftijd en uitgesproken symptomen een indicatie voor de verwijzing van een patiënt met Raynaud?		
A	P	patiënten met Raynaud fenomeen
	I	leeftijd <12 jaar
	C	leeftijd <12 jaar
	O	doorverwijzing 2e lijn
B	P	patiënten met Raynaud fenomeen
	I	symptomen wijzend op bindweefselziekte
	C	geen symptomen wijzend op bindweefselziekte
	O	doorverwijzing 2e lijn
C	P	patiënten met Raynaud fenomeen
	I	dreigend gangreen
	C	geen dreigend gangreen
	O	doorverwijzing 2e lijn
D	P	patiënten met Raynaud fenomeen
	I	uitgesproken symptomen van Raynaud
	C	geen uitgesproken symptomen van Raynaud
	O	doorverwijzing 2e lijn

10.3. Scorelijsten voor waardering van de gevonden richtlijnen

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:
- ☐ Population
- ☐ Intervention
- ☐ Comparator group
- ☐ Outcome

Optional (recommended)
- ☐ Timeframe for follow-up

☐ Yes
☐ No

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes:
The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:
- ☐ review question(s)
- ☐ a search strategy
- ☐ inclusion/exclusion criteria
- ☐ a risk of bias assessment

For Yes:
As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:
- ☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, *and*
- ☐ a plan for investigating causes of heterogeneity
- ☐ justification for any deviations from the protocol

☐ Yes
☐ Partial Yes
☐ No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following:
- ☐ *Explanation for* including only RCTs
- ☐ OR *Explanation for* including only NRSI
- ☐ OR *Explanation for* including both RCTs and NRSI

☐ Yes
☐ No

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):
- ☐ searched at least 2 databases (relevant to research question)
- ☐ provided key word and/or search strategy
- ☐ justified publication restrictions (e.g. language)

For Yes, should also have (all the following):
- ☐ searched the reference lists / bibliographies of included studies
- ☐ searched trial/study registries
- ☐ included/consulted content experts in the field
- ☐ where relevant, searched for grey literature
- ☐ conducted search within 24 months of completion of the review

☐ Yes
☐ Partial Yes
☐ No

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:
- ☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include
- ☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.

☐ Yes
☐ No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:
- ☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies
- ☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.

☐ Yes
☐ No

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:
- ☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:
- ☐ Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study

☐ Yes
☐ Partial Yes
☐ No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):
- ☐ described populations
- ☐ described interventions
- ☐ described comparators
- ☐ described outcomes
- ☐ described research designs

For Yes, should also have ALL the following:
- ☐ described population in detail
- ☐ described intervention in detail (including doses where relevant)
- ☐ described comparator in detail (including doses where relevant)
- ☐ described study's setting
- ☐ timeframe for follow-up

☐ Yes
☐ Partial Yes
☐ No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from
- ☐ unconcealed allocation, *and*
- ☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:
- ☐ allocation sequence that was not truly random, *and*
- ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

☐ Yes
☐ Partial Yes
☐ No
☐ Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:
- ☐ from confounding, *and*
- ☐ from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:
- ☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, *and*
- ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

☐ Yes
☐ Partial Yes
☐ No
☐ Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes
- ☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies

☐ Yes
☐ No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:
- ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis
- ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.
- ☐ AND investigated the causes of any heterogeneity

☐ Yes
☐ No
☐ No meta-analysis conducted

For NRSI

For Yes:
- ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis
- ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present
- ☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available
- ☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

☐ Yes
☐ No
☐ No meta-analysis conducted

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:
- ☐ included only low risk of bias RCTs
- ☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.

☐ Yes
☐ No
☐ No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:
- ☐ included only low risk of bias RCTs
- ☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results

☐ Yes
☐ No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:
- ☐ There was no significant heterogeneity in the results
- ☐ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review

☐ Yes
☐ No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:
- ☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias

☐ Yes
☐ No
☐ No meta-analysis

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:
- ☐ The authors reported no competing interests OR
- ☐ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest

☐ Yes
☐ No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Table 8.5.a: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

Domain	Support for judgement	Review authors' judgement
Selection bias.		
Random sequence generation.	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.
Allocation concealment.	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
Performance bias.		
Blinding of participants and personnel *Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).*	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
Detection bias.		
Blinding of outcome assessment*Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes)*.	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.
Attrition bias.		
Incomplete outcome data*Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).*	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.
Reporting bias.		
Selective reporting.	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias.		
Other sources of bias.	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.

10.4. Hulpmiddelen bij de implementatiefase

Invulformulier Peer Review

Duodecim-richtlijn Raynaud en acrocyanose Peer review 30/01/2018
Blondé Lucie, Braeckman Annelien

Vraag 1:
Vraag 2:
Vraag 3:
Vraag 4: SLE/SSc/polyDermato/MCTD:

	SLE	Poly/dermatomyositis	SSc
Vlinderrash			
Strakke huid aangezicht			
Nefritis			
Worstvingers			
Paarse verkleuring			
Proximale spierzwakte			
Verminderde mobiliteit oesofagus			
fotosensibiliteit			

Toepasbaarheid:
helemaal niet 0 eerder niet 0 neutraal 0 eerder wel 0 heel toepasbaar 0
Opmerkingen, belemmeringen, faciliterende factoren?
(1)

(2)

(3)

(4)

Vraag 5 en 6: labo onderzoek:
Toepasbaarheid:
helemaal niet 0 eerder niet 0 neutraal 0 eerder wel 0 heel toepasbaar 0
Opmerkingen, belemmeringen, faciliterende factoren?

Vraag 7: capillaroscopie:
Toepasbaarheid:
helemaal niet 0 eerder niet 0 neutraal 0 eerder wel 0 heel toepasbaar 0
Opmerkingen, belemmeringen, faciliterende factoren?

Vraag 8: niet-medicamenteus:
Toepasbaarheid:
helemaal niet 0 eerder niet 0 neutraal 0 eerder wel 0 heel toepasbaar 0
Opmerkingen, belemmeringen, faciliterende factoren?

Vraag 9: medicamenteus:
Toepasbaarheid:
helemaal niet 0 eerder niet 0 neutraal 0 eerder wel 0 heel toepasbaar 0
Opmerkingen, belemmeringen, faciliterende factoren?

Vraag 10: verwijzing:
Toepasbaarheid:
helemaal niet 0 eerder niet 0 neutraal 0 eerder wel 0 heel toepasbaar 0
Opmerkingen, belemmeringen, faciliterende factoren?

Informatieformulier voor de deelnemer
Titel onderzoek: Raynaud en acrocyanose
Verantwoordelijke onderzoekers: Blondé Lucie en Braeckman Annelien

Beste meneer, mevrouw,

Wij zijn Blondé Lucie en Braeckman Annelien, twee huisartsen in opleiding. In het kader van onze masterproef maken wij een Belgische aanpassing van de richtlijn 'Raynaud en Acrocyanose'. Deze richtlijn is geschreven door de Finse huisartsenvereniging 'Duodecim'. Voor de aanpassing van de richtlijn werden eerst de meest recente wetenschappelijke inzichten opgezocht en beoordeeld. Dit leverde ons een eerste versie op.

Daarnaast vinden wij het ook zeer belangrijk de mening te kennen van patiënten. Jullie zullen immers behandeld worden volgens deze richtlijn, dus is het voor ons erg nuttig te weten wat u belangrijk vindt.

Om deze informatie te verkrijgen willen we u uitnodigen om deel te nemen aan een focusgroep. Dit is een 'vergadering' waar andere patiënten met Raynaud aanwezig zijn en jullie gevraagd worden aan de hand van enkele vragen of stellingen met elkaar te praten, onder andere over het onderzoek en de behandeling die jullie kregen. Het is voor ons vooral belangrijk jullie mening hierover te kennen, er zijn geen goede of slechte antwoorden.

Tijdens het gesprek zullen audio- en video-opnames gemaakt worden, zodat wij uw antwoorden zo goed mogelijk kunnen registreren. De informatie zal zo verwerkt worden dat de lezer van de masterproef niet zal kunnen achterhalen wat de namen zijn van de deelnemers of wie wat gezegd heeft. Het beroepsgeheim wordt zeker bewaard.

Alvast bedankt!

Lucie en Annelien

Toestemmingsverklaring (informed consent)

Titel onderzoek: Raynaud en acrocyanose
Verantwoordelijke onderzoekers: Blondé Lucie en Braeckman Annelien

In te vullen door de deelnemer:

Ik stem geheel vrijwillig in met deelname aan dit onderzoek. Ik behoud me daarbij het recht voor om op elk moment zonder opgaaf van redenen mijn deelname aan dit onderzoek te beëindigen.

Ik verklaar op een voor mij duidelijke wijze te zijn ingelicht over de aard, methode en doel van het onderzoek.

Ik geef toestemming om het gesprek op te nemen via digitale audio opnames.

Ik weet dat de gegevens en resultaten van het onderzoek alleen anoniem en vertrouwelijk aan derden bekend gemaakt zullen worden.

Ik wordt niet vergoed voor deelname.

Naam deelnemer: .....

Datum: .....

Handtekening deelnemer: .....

10.5. Onderzoeksprotocol met goedkeuring ethisch comité

Onderzoeksprotocol

EBPracticeNet is een databank van evidence based praktijkrichtlijnen voor zorgverleners, opgericht in 2010 en gefinancierd door het RIZIV. Deze databank omvat zowel richtlijnen die ontwikkeld zijn in België als buitenlandse internationaal geaccrediteerde richtlijnen die worden aangepast aan de Belgische zorgverleningscontext, waaronder de Duodecim EBM Guidelines van de Finse huisartsenorganisatie Duodecim.

Voor deze masterproef wordt er met een team van twee personen gewerkt: Annelien Braeckman en Lucie Blondé. Onze masterproef bestaat erin de Finse Duodecimrichtlijn rond het syndroom van Raynaud en acrocyanose aan te passen aan de Belgische zorgcontext. De focus van Annelien wordt gelegd op het diagnostische proces en de differentiaal diagnostiek. De focus van Lucie wordt gelegd op de behandeling van het syndroom van Raynaud.
In het adaptatieproces van de richtlijn dienen drie fasen doorlopen te worden: een screeningsfase, een adaptatiefase en een implementatiefase. De eerste twee fasen werden reeds doorlopen in jaar 1, en nu volgt de implementatiefase.
Tijdens de screeningsfase werd aan de hand van klinische vragen een systematische literatuurzoektocht ondernomen naar internationale en Belgische EBM-informatie. Deze informatie werd nadien gescreend en gewaardeerd volgens de AGREE II methode.
Tijdens de adaptatiefase werden de bestaande Duodecim aanbevelingen vergeleken met de hierboven verzamelde informatie en werd beslist of de Duodecim aanbeveling aangepast diende te worden. De nieuwe aanbevelingen kregen een graad van aanbeveling mee en een indicatie van de sterkte van bewijskracht, beiden volgens het GRADE systeem.

In de implementatiefase zal de aangepaste richtlijn voorgelegd worden aan een gebruikersgroep (peer review) waarna eventueel nog aanpassingen kunnen worden doorgevoerd en zal ook een praktijkconsensus geformuleerd worden.
De peer review bestaat erin te polsen naar de aanwezige kennis en praktijkvoering bij onze collega HAIO's in twee seminariegroepen, dit aan de hand van een vragenlijst. Hierna zal de voorlopige richtlijn door middel van een steekkaart voorgesteld worden, waarna zal nagegaan worden waar afgeweken werd van de richtlijn, waarom, en welke belemmerende of faciliterende factoren zijn bij het uitvoeren van de richtlijn.
Tijdens het tweede luik, de praktijktoetsing, zal een bestaande casus uit de praktijk voorgelegd worden aan de praktijkopleider en zal opnieuw gekeken worden waar afgeweken werd van de richtlijn. Aan de hand van een visgraatdiagram willen we in kaart brengen wat ook hier belemmerende factoren zijn.

Tijdens de screenings- en adaptatiefase stelden we vast dat er weinig gegevens zijn over de wensen en waarden van de patiënt: wat denken zij over de voorgestelde onderzoeken, wat zijn voor hen voor- of nadelen van het voorgestelde beleid. Wij willen dan ook graag een focusgroep organiseren met patiënten gediagnosticeerd met het syndroom van Raynaud om hierover meer informatie te verzamelen. Dit is volgens ons zeer belangrijke informatie, die zeker mee zal wegen in het beleid.
Aan de hand van opzoekingen in het medische dossier en bevraging van de praktijkopleider, andere artsen
in de omgeving, bevraging in de seminariegroep zullen patiënten met Raynaud geïdentificeerd worden.

Deze patiënten zullen benaderd worden door de behandelend arts met de vraag deel te nemen aan ons
onderzoek.

Patiënten die willen deelnemen zullen in eerste instantie uitgenodigd worden naar een focusgroepgesprek.
Met dit gesprek tussen verschillende patiënten hopen we verschillende meningen en waarden te verkrijgen,
met name over het belang dat gehecht wordt aan bijkomend onderzoek en behandeling.
In bijlage vindt u
het vooropgestelde verloop van het gesprek met de geplande vragen.
Patiënten die niet kunnen / willen deelnemen aan de focusgroep zullen een vragenlijst ontvangen met
dezelfde vragen die in de focusgroep aan bod kwamen. Eventueel zal deze vragenlijst met hen
(telefonisch) overlopen worden voor verduidelijking.
Het is voor ons onmogelijk de antwoorden anoniem te verwerken. Patiënten zullen een code krijgen.

Afz: Commissie voor Medische Ethiek

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

Voorzitter:
Prof. Dr. D. Matthys
Secretaris:
Prof. Dr. J. Decruyenaere

Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg
Kliniekgebouw 3 - 1ste Verdieping
Prof. dr. An DE SUTTER
ALHIER

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 26 88		ethisch.comite@uzgent.be
UW KENMERK	**ONS KENMERK**	**DATUM**	**KOPIE**
	2018/0078	12-feb-18	Zie "CC"

BETREFT :

Advies voor monocentrische studie met als titel:
Raynaud en acrocyanose - Adaptatie duodecim richtlijn - deel 2: Behandeling (MaNaMa Lucie Blondé)

Belgisch Registratienummer: B670201835059

* (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier
* Antwoord onderzoekers : via mail dr. L. Blondé dd. 08/02/2018 op opmerkingen EC dd. 26/01/2018
* Adviesaanvraagformulier dd. 1/02/2018 : (aangepaste versie ontv. dd. 08/02/2018)

Advies werd gevraagd door:
Prof. dr. A. DE SUTTER ; Hoofdonderzoeker

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.
ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 8/02/2018. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 8/02/2019, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.
Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).
THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 8/02/2018. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 8/02/2019, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.
Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 20/02/2018
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 20/02/2018

* *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
* *Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
* *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
* *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
* *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
* *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*
* *The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
* *The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*
* *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.*
* *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
* *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
* *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee

Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

CC: De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimetra Clinics
FAGG - Research & Development; Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel
Prof. dr. A. DE SUTTER - UZ Gent - Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg

UZ GENT
UNIVERSITEIT GENT

Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
www.uzgent.be