Adaptatie van een Duodecim richtlijn: essentiële tremor

Steenwegen Lore, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Marc Van Nuland, ACHG

Praktijkopleider: Dr. Marleen Thys

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2016 - 2018

VOORWOORD

Deze ManaMa-thesis kon niet worden gerealiseerd zonder de steun van enkele personen.

Graag wil ik Dr. Nicolas Delvaux en Martine Goossens bedanken voor de zeer nauwgezette begeleiding gedurende de eerste twee fases van het adaptatieproces. Vervolgens wil ik graag praktijkopleider Dr. Marleen Thys bedanken voor de praktische regeling van de peer review in de LOK-groep en het opstellen en bespreken van de praktijkconsensus. Zij volgde met grote interesse het project op.

Daarnaast wil ik graag Hendrik Dendooven bedanken voor de fijne en vlotte samenwerking. Vervolgens wil ik mijn vriend, Thomas Rosseel, en mijn ouders bedanken voor de steun en het nalezen van deze thesis.

Ten slotte wil ik met bijzondere aandacht prof. Dr. Marc Van Nuland bedanken voor de uitstekende en efficiënte begeleiding bij het uitwerken van deze thesis.

ABSTRACT

Context: Essentiële tremor (ET) is één van de meest voorkomende bewegingsstoornissen. Het is een uitsluitingsdiagnose waardoor het belangrijk is om te differentiëren met andere vaak voorkomende oorzaken van tremor. De medicamenteuze behandeling kan een verbetering van de symptomen geven, maar brengt ook vaak nevenwerkingen met zich mee. Een duidelijke richtlijn zou een houvast kunnen bieden aan Vlaamse huisartsen. Er is reeds een Finse Duodecim richtlijn beschikbaar, maar deze kreeg een negatieve beoordeling van de redactie van *EBMPracticeNet.* Het doel van deze masterproef is om de Duodecim richtlijn kritisch te bekijken en indien nodig aan te passen aan de huidige evidentie en de Belgische zorgcontext. Het resultaat beoogt een geadapteerde richtlijn voor huisartsen in Vlaanderen die gericht is op de medicamenteuze aanpak en de klinische differentieel diagnose met de ziekte van Parkinson (ZvP).

Onderzoeksvraag: Wat is het effect van anti-epileptica en benzodiazepines in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor? Bij welke aanvullende klinische kenmerken bij een volwassen patiënt met tremor moet men denken aan de ziekte van Parkinson?

Methodologie: De adaptatie van de Duodecim richtlijn 'essentiële tremor' gebeurde volgens een gestructureerd stappenplan uit een handboek dat werd aangereikt door *EBMPracticeNet*. Het beschrijft een proces dat werd opgemaakt aan de hand van de '*Adapte Manual and Resource Kit*'. Tijdens de screeningsfase werden verschillende internationale databanken en Belgische bronnen geraadpleegd voor het bekomen van kwalitatieve richtlijnen. Geselecteerde richtlijnen werden onafhankelijk door beide onderzoekers gescoord aan de hand van het AGREE II-instrument. De aanbevelingen van de weerhouden richtlijnen werden vergeleken met de Duodecim aanbevelingen en gewaardeerd op samenhang, courantheid en toepasbaarheid. Op basis van de geselecteerde evidentie werden geadapteerde aanbevelingen geformuleerd. Na de adaptatiefase werd een implementatie uitgevoerd waarbij de nieuwe aanbevelingen werden getoetst in de praktijk. Een peer review in twee seminarie- en twee LOK-groepen zorgde voor een kritische beoordeling van de geadapteerde richtlijn. Uiteindelijk volgde een toetsing in de eigen opleidingspraktijk. Aan de hand van het visgraatmodel werd een praktijkconsensus geformuleerd.

Resultaten: Beide klinische vragen werden omgezet in PIPOH-elementen en aan de hand van MeSH-termen 'essential tremor', 'tremor' en 'parkinson' werden verschillende internationale en nationale databanken doorzocht. De zoektocht leverde meer dan 700 hits waaruit vijf richtlijnen en zes artikels werden weerhouden. De buitenlandse richtlijnen werden geëvalueerd aan de hand van AGREE II en slechts twee richtlijnen werden geselecteerd. De inhoud van de richtlijnen werd opgelijst en vergeleken met recente literatuur. Met deze gegevens werd de Duodecim richtlijn geadapteerd tot een richtlijn die toepasbaar is in de Belgische zorgcontext. Het beoogde een verduidelijk en uitbreiding van de aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn.

De peer review toonde dat zowel ervaren artsen als HAIO's niet vertrouwd zijn met het gebruik van anti-epileptica en benzodiazepines in de behandeling van essentiële tremor. Zij stellen de klinische diagnose ZvP aan de hand van een combinatie van symptomen en kenmerken, zonder strikte criteria te hanteren. Bij het vermoeden van ZvP zullen zowel ervaren als jonge huisartsen doorverwijzen naar een specialist. De zwakte van bewijskracht en graad van aanbeveling, in combinatie met ontbrekende essentiële factoren in de weerhouden richtlijnen en recente literatuur, maakt dat de haalbaarheid van de geadapteerde richtlijn nog niet optimaal is voor gebruik in de Vlaamse huisartsenpraktijk.

Conclusie: De Duodecim richtlijn 'essentiële tremor' werd geadapteerd en getoetst aan de Belgische zorgcontext. Ondanks de zwakke onderliggende evidentie, werd de richtlijn tijdens de peer review als haalbaar en toepasbaar beoordeeld in de Vlaamse huisartsenpraktijk.

Sleuteltermen: essentiële tremor (ICPC N08), ziekte van Parkinson

INHOUDSOPGAVE

Voorwoord 1

Abstract 2

1. Inleiding 5

2. Methodologie 6

2.1. Fase 1: screeningsfase 6

2.1.1. Stap 1: Definieer de scope van de aanbevelingen die gescreend / geadapteerd worden en specifieer de PIPOH-elementen 6

2.1.2. Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen 6

2.1.3. Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen 7

2.1.4. Stap 4: waardering van de geselecteerde richtlijnen 7

2.1.5. Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 8

2.1.6. Stap 6: Nazicht door de leescommissie 8

2.2. Fase 2: adaptatiefase 9

2.2.1. Stap 7: Eerste versie opmaken 9

2.3. Fase 3: implementatiefase 12

2.3.1. Stap 8: Peer Review 12

2.3.2. Stap 9: Formuleren van een praktijkconsensus 12

3. Resultaten 13

3.1. Fase 1: screeningsfase 13

3.1.1. Scope van de aanbevelingen en PIPOH-elementen 13

3.1.2. Relevante richtlijnen uit de literatuur 14

3.1.3. Screening van de gevonden richtlijnen 14

3.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen 16

3.1.5. Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie 25

3.1.6. Nazicht door leescommissie 27

3.2. Fase 2: adaptatiefase 27

3.2.1. Eerste versie opmaken 27

3.2.2. Toekennen van een GRADE 30

3.3. Fase 3: implementatiefase 31

3.3.1. Peer review 31

3.3.2. Formuleren van een praktijkconsensus 33

4. Discussie 37

4.1. Screeningsfase 37
4.2. Adaptatiefase 39
4.3. Implementatiefase 40
5. Besluit 41
6. Finale richtlijn 42
6.1. Doelstelling 42
6.2. Doelgroep voor de richtlijn 42
6.3. Patiëntenpopulatie 42
6.4. Klinische vragen 42
6.5. Kernboodschap 42
6.6. Toelichting tot de aanbeveling 42
6.7. Basis voor de aanbeveling 45
6.8. Peer review proces 47
6.9. Planning voor update 47
6.10. Referenties van de richtlijn 47
6.11. Lijst van auteurs en belangenvermenging 49
Referenties van de thesis 50
Bijlagen 53
1. Duodecim richtlijn (Versie eind 2016) 53
2. Aanvraag ethische commissie 55
3. Goedkeuring ethische commissie 62
4. Informed consent 63
5. Vragenlijst 66
6. Resultaten peer review 68

1. INLEIDING

'EBM*Practice*Net' werd in 2010 opgericht op initiatief van het RIZIV. Het voorziet een elektronisch platform met *evidence based medicine* (EBM) informatie dat gratis beschikbaar is voor Belgische hulpverleners. Bovendien is er ook toegang tot '*EBM guidelines*' van de Finse artsenvereniging Duodecim. Sinds 2012 worden de Duodecim richtlijnen, die een negatieve beoordeling krijgen van de redactie van EBM*Practice*Net, stapsgewijs aangepast aan de Belgische situatie (8). Deze adaptatie verloopt via een uniform proces dat werd opgemaakt aan de hand van de *"Adapte Manual and Resource Kit"* (1). Dankzij deze uniforme procedure en een tussentijdse beoordeling door de leescommissie van EBM*Practice*Net, wordt de kwaliteit bewaakt.

Het zevende jaar van onze opleiding was een voorbereidend jaar op onze toekomst als HAIO en later als huisarts. Tijdens dit jaar werd veel nadruk gelegd op *evidence based* handelen en daarbij het gebruik van richtlijnen en omgaan met EBM. Hier kon ik me pas concreet iets bij voorstellen toen ik 1 augustus 2016 startte als HAIO. Al snel werd duidelijk dat de richtlijnen een grote hulp zijn voor een jonge startende arts. Dit was mijn motivatie om me in te zetten voor het adaptatieproject van een Duodecim richtlijn. Samen met Hendrik Dendooven koos ik voor een onderwerp dat me niet zo goed gekend is en niet alle dagen voorkomt in de huisartsenpraktijk. Zo kwamen we uit de lijst van onderwerpen bij 'essentiële tremor' (ET) terecht.

ET is een persisterende bilaterale houdings- of kinetische tremor van voornamelijk handen en onderarmen of een geïsoleerde hoofdtremor. Men kan slechts spreken van ET indien er geen sprake is van een abnormale lichaamshouding en indien er geen argumenten zijn voor een andere mogelijke oorzaak (2). Het is één van de meest voorkomende bewegingsstoornissen en wordt gekenmerkt door een positieve familiale voorgeschiedenis bij ongeveer 60% van de patiënten. De etiologie is niet volledig opgehelderd, maar er zou een autosomaal dominante erfelijke variant bestaan (3). Recente literatuur geeft aan dat de behandeling van ET hoofdzakelijk gericht is op de medicamenteuze component. Het gebruik van bèta-blokkers, anti-epileptica, benzodiazepines en antipsychotica wordt beschreven. Als alternatieve behandeling worden injecties met botulinetoxine en neurochirurgie vermeld (4). Voor een behandeling wordt gestart, is het belangrijk te differentiëren met andere oorzaken van tremor. We denken hierbij aan bijwerkingen van medicatie, onttrekking en intoxicatie, metabole oorzaken van tremor, toename van fysiologische tremor, psychogene tremor, ziekte van Parkinson, cerebellaire tremor, dystone tremor, orthostatische tremor en dergelijke meer (5-6).

Na een eerste korte literatuurzoektocht werd duidelijk dat er weinig evidentie is rond de diagnostiek en behandeling van essentiële tremor. Er is heden geen Belgische richtlijn voor handen over dit onderwerp. Aangezien essentiële tremor een uitsluitingsdiagnose is, zijn aanbevelingen rond diagnostiek hoofdzakelijk gericht op het uitsluiten van andere oorzaken van tremor.

Het doel van deze duothesis, samen met Hendrik Dendooven, is het herzien van de Duodecim richtlijn 'essentiële tremor' en zo nodig adapteren aan de hand van actuele literatuur en de Belgische zorgcontext (7). Deze thesis handelt enerzijds over het effect van anti-epileptica en benzodiazepines in de behandeling van ET. Anderzijds wordt gekeken naar de klinische differentieel diagnose met de ziekte van Parkinson (ZvP). Hendrik Dendooven beschrijft enerzijds het effect van bèta-blokkers op essentiële tremor. Anderzijds gaat hij na of technisch onderzoek relevant is in de diagnostiek van de ziekte van Parkinson. Voor meer informatie hierover verwijs ik naar zijn ManaMa thesis.

2. METHODOLOGIE

De adaptatie van de Duodecim richtlijn werd gerealiseerd aan de hand van een handboek dat door *EBMPracticeNet* ter beschikking werd gesteld (8). Dit handboek is gebaseerd op de '*Adapte Manual Resource Kit'* en geeft een gestructureerd stappenplan weer voor de adaptatie in drie fases (1). In de screeningsfase gebeurt een vergelijking van de Duodecim richtlijn met internationale en nationale literatuur. In de adaptatiefase wordt met behulp van de gevonden literatuur een geadapteerde richtlijn opgesteld. De implementatiefase is bedoeld om de geadapteerde richtlijn te toetsen in de praktijk. Dit bestaat uit een peer review en het opstellen van een praktijkconsensus.

De resultaten van de verschillende doorlopen stappen werden op een uniforme en gestructureerde manier bijgehouden in een Excel matrix. De meest relevante elementen hieruit worden weergegeven in deze thesis.

2.1. FASE 1: SCREENINGSFASE

De screeningsfase bestaat uit zes opeenvolgende stappen. In deze fase worden *evidence based* aanbevelingen opgesteld die toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Stap twee tot en met vier gebeurde in samenwerking met Hendrik Dendooven. De resultaten van de screeningsfase werden gedetailleerd neergeschreven in de matrix.

2.1.1. STAP 1: DEFINIEER DE SCOPE VAN DE AANBEVELINGEN DIE GESCREEND / GEADAPTEERD WORDEN EN SPECIFIEER DE PIPOH-ELEMENTEN

Eerst verdeelden we de Duodecim richtlijn op in grote thema's en subthema's. We kozen in totaal drie subthema's waarvoor het nuttig leek om een doorgedreven vergelijking te maken met nationale en internationale literatuur. Deze subthema's vertaalden we elk afzonderlijk in een PIPOH om de aanbevelingen die gescreend en eventueel geadapteerd moesten worden af te grenzen.

PIPOH staat voor (8):

- P: patient population / disease characteristics
- 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

Aan de hand van deze PIPOH-elementen stelden we voor elk subthema enkele concrete klinische vragen op. Hendrik en ik kozen elk twee klinische vragen in overleg met de promotor. Deze vragen zijn zodanig opgesteld dat ze concreet, kort en duidelijk zijn.

2.1.2. STAP 2: ZOEKTOCHT NAAR RELEVANTE RICHTLIJNEN

Aan de hand van de PIPOH-elementen werden Medical Subject Headings (MeSH) zoektermen gedefinieerd en mogelijke inclusie- en exclusiecriteria bepaald. Er werd op een gestructureerde manier gezocht naar richtlijnen waarvoor verschillende internationale databanken werden geraadpleegd: *Guidelines International Network* (GIN), *National Guideline Clearinghouse* (NGC), *National Health Service* (NHS), de *Turn research into practice* (Trip) Database en de *Belgian Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBAM). Aanvullend werd gezocht in Belgische richtlijnen databases zoals het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE), de Hogere Gezondheidsraad (HGR-CSS), Minerva, Farmaka, het Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) en de Federale Overheidsdienst (FOD) Volksgezondheid.

De richtlijnen werden geselecteerd op publicatiedatum (niet ouder dan 2010) en taal (Nederlands en Engels). De gebruikte MeSH zoektermen waren 'essential tremor', 'tremor' en 'Parkinson'.

2.1.3. Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen

In deze stap werd reeds een eerste screening uitgevoerd voor de uitgebreide beoordeling kan starten. Er werd gekeken of de richtlijnen antwoord geven op minstens één klinische vraag. Het handboek van *EBMPracticeNet* adviseert om de lijst aan weerhouden richtlijnen te beperken tot hoogstens een 5 à 7-tal richtlijnen. Om deze selectie waar te maken, primeren enerzijds richtlijnen van organisaties met een gekende hoge kwaliteit, zoals NICE, SIGN, CBO/NHG, NHS of HAS. Anderzijds werd een snelle screening uitgevoerd aan de hand van de items 7, 9 en 23 van AGREE II, namelijk:

- Zijn er systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal?
- Zijn de sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs beschreven?
- Is de richtlijn voor publicatie door externe experts beoordeeld?

2.1.4. Stap 4: waardering van de geselecteerde richtlijnen

De bedoeling van deze stap is om voor elke aanbeveling uit elke richtlijn afzonderlijk na te gaan of deze nog courant is, consistent is met de onderliggende evidentie en lokaal toepasbaar is. Dit proces verloopt in vijf stappen.

2.1.4.1 Stap 4.1: evalueer de richtlijnen met AGREE II

In de eerste stap wordt het '*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation'* (AGREE II) instrument gebruikt (9). Dit is een instrument voor de beoordeling van richtlijnen en is opgemaakt uit 23 vragen, onderverdeeld in 6 domeinen. Deze domeinen zijn opeenvolgend: onderwerp en doel, betrokkenheid van belanghebbenden, methodologie, helderheid en presentatie, toepassing en ten slotte onafhankelijkheid van de opstellers. De richtlijnen werden onafhankelijk door Hendrik en mij gewaardeerd en beoordeeld aan de hand van een zevenpuntenschaal. Afwijkende scores van meer dan twee punten werden aangepast indien consensus werd bereikt. De motivatie hiervoor werd genoteerd in de matrix. De resultaten van de evaluatie met behulp van AGREE II leidde tot een selectie van de eerder weerhouden richtlijnen.

2.1.4.2 Stap 4.2: inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

In de tweede stap werd voor elke klinische vraag de aanbevelingen uit de verschillende richtlijnen genoteerd in de matrix. De onderliggende evidentie en de gegeven graad van aanbeveling werden genoteerd, indien beschikbaar in de richtlijn. Op deze manier werd een duidelijk overzicht behouden van de verschillende aanbevelingen en konden deze onderling worden vergeleken.

2.1.4.3 Stap 4.3: waardering van de aanbevelingen op samenhang

Deze waardering verloopt in 3 stappen:

- Consistentie tussen zoekstrategie en de klinische vraag
- Consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten
- Consistentie tussen de samenvatting van de evidentie en de formulering van de aanbeveling

Voor de beoordeling van de zoekstrategie werd gekeken naar de zoekperiode, inclusie- en exclusiecriteria, onderzochte databases en gebruikte zoektermen. De literatuur waarop de richtlijn zich baseert, werd opgezocht en vergeleken met de interpretatie en samenvatting van de auteurs. Ten slotte werd er gekeken naar de samenhang van de samenvatting van de evidentie en de aanbevelingen.

2.1.4.4 STAP 4.4: WAARDERING VAN DE AANBEVELINGEN OP COURANTHEID

In de volgende stap werd nagegaan of de gebruikte literatuur nog up-to-date is. Hiervoor werd gebruik gemaakt van een watervalprocedure met een zoektocht in Cochrane en vervolgens in MEDLINE. Om een systematische literatuurzoektocht te kunnen realiseren, werden op voorhand specifieke PICO-elementen opgesteld.

- Patient: patiënten populatie
- Intervention: interventie of diagnostische test
- Comparison: waarmee wordt vergeleken
- Outcome: patiënt/system/gezondheidszorg outcomes

De PICO werd omgezet in MeSH-termen en de selectie werd verder verfijnd op gebied van o.a. publicatiedatum, taal en publicatietype. Nieuwe en relevante literatuur werd meegenomen in de volgende stappen van het adaptatieproces.

2.1.4.5 STAP 4.5: WAARDERING VAN DE AANBEVELINGEN OP TOEPASBAARHEID

In de laatste stap werd nagekeken of de aanbevelingen toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Hiervoor werd enerzijds gekeken naar de doelgroep en de patiëntengroep. Anderzijds werd gekeken of er tegemoet werd gekomen aan de verwachtingen en de voorkeuren van de patiënten. Ook werd er beoordeeld of de richtlijn toepasbaar is in de Belgische zorgsituatie. Er werd ten slotte geëvalueerd of er culturele conflicten zijn die het vlot toepassen van de richtlijn zouden kunnen verhinderen.

2.1.5. STAP 5: SELECTIE VAN AANBEVELINGEN VOOR VERDERE ADAPTATIE

Dit is een belangrijke stap waarin de verschillende beoordelingen werden overlopen. Op basis van de bekomen informatie werd beslist of de aanbevelingen van de Duodecim richtlijn moesten worden geadapteerd. Indien adaptatie aangewezen was, werd bepaald welke richtlijnen en aanbevelingen verder werden meegenomen in het proces. Er werd ook afgewogen of recente evidentie een invloed had op de inhoud van de aanbevelingen.

2.1.6. STAP 6: NAZICHT DOOR DE LEESCOMMISSIE

De bekomen informatie uit stap 1 tot en met 5 werden doorgestuurd naar de leescommissie van *EBMPracticeNet*. Het nazicht diende als een tussentijdse controle en evaluatie. De leescommissie vulde een feedbackformulier in. Er werden aanpassingen uitgevoerd waar nodig.

2.2.FASE 2: ADAPTATIEFASE

2.2.1. STAP 7: EERSTE VERSIE OPMAKEN

Voor het schrijven van de eerste versie wordt aangeraden te vertrekken vanuit de bestaande Duodecim richtlijn. De aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn werden aandachtig vergeleken met de aanbevelingen uit de geselecteerde literatuur uit de screeningsfase. Indien er aanpassingen nodig waren, werden de Duodecim aanbevelingen herschreven. De volgende standaardstructuur werd aangereikt (8).

1) Overzicht materiaal (facultatief)
   a) Gestructureerde abstract met publicatiedatum en elektronische bronnen
   b) Auteurs
2) Introductie en achtergrond (facultatief)
3) Doelstelling (facultatief)
4) Doelgroep van de richtlijn
5) Patiëntenpopulatie
6) Klinische vraag of vragen
7) Kernboodschap
   a) Deze dient geformuleerd als aanbeveling
   b) Sterkte van aanbeveling in vorm van Grade
8) Toelichting tot de aanbeveling
   a) Omvat praktische toelichting tot de kernboodschap
   b) Kritische opmerking m.b.t. implementatie
9) Basis voor de aanbeveling
   a) Beschrijving van de evidentie die tot de aanbeveling heeft geleid
   b) Beschrijving van eventuele aanvullende informatie
   c) Beschrijving van eventuele consensus procedures om tot een bepaald besluit te komen
10) Peer review proces
   a) Beschrijving van opmerkingen en eventuele aanpassing na peer review
11) Planning voor update
12) Referenties
13) Lijst van auteurs en belangenvermengingen

Er werd beoogd de aanbevelingen kort en duidelijk weer te geven. Elke aanbeveling afzonderlijk kreeg een GRADE toegekend. Dit is een uniforme codering die de kwaliteit van de graad van aanbeveling (cijfercode) en van de achterliggende bewijskracht (lettercode) weergeeft. De verwoording van de geadapteerde aanbevelingen werd gekozen op basis van de toegekende GRADE.

KWALITEIT VAN HET BEWIJS (niveau van bewijskracht, evidentie niveau)

- **Hoog** = verder onderzoek zal ons vertrouwen in de schatting van het effect zeer waarschijnlijk niet veranderen = **letter A**
- **Matig** = verder onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zou deze schatting kunnen veranderen = **letter B**
- **Laag en zeer laag** = 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 = **letter C**

GRAAD VAN AANBEVELING (= strength of recommendation)

- **Sterke aanbeveling ("1")**
  - Gebaseerd op het beschikbare bewijs
  - Als artsen erg zeker zijn dat de voordelen de nadelen niet / wel waard zijn
  - Formulering: "we bevelen aan of we raden af"
- **Zwakke aanbeveling ("2")**
  - Gebaseerd op het beschikbare bewijs
  - Als artsen geloven dat:
    - Voordelen en nadelen (ongeveer) in balans zijn met elkaar
    - Een redelijke onzekerheid bestaat over de grootte van de voor- en nadelen
  - Formulering: "we suggereren iets te doen of we suggereren iets niet te doen"

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 (niet) te doen'*

Voor het toekennen van een GRADE score werden verschillende stappen in de matrix doorlopen. Eerst en vooral werd nagekeken of de geselecteerde richtlijnen het niveau van bewijskracht van de aanbeveling vermelden. Zo niet, werd gekeken welke studies worden gehanteerd in de richtlijn. Volgende vragen werden doorlopen:

1. Met betrekking tot de bewijskracht van de aanbeveling: (indien deze niet vermeld werd in de richtlijn)
    - Zijn er beperkingen in studiedesign (risico op bias)?
    - Zijn de resultaten inconsistent?
    - Betreft het een indirect bewijs?
    - Zijn de resultaten onnauwkeurig?
    - Is er vermoeden van publicatiebias?
    - Is het gemeten effect groot of klein.
    - Is er een rechtstreeks verband tussen interventie en respons?
    - Rekening houdend met de antwoorden op voorgaande vragen, wat is je algemeen oordeel over de kwaliteit van bewijs? (A, B of C)
2. Balans tussen voor- en nadelen is
    - Onzeker
    - In evenwicht
    - De voordelen overtreffen de nadelen (hoe meer de voordelen de nadelen overtreffen, hoe sterker de aanbeveling)
3. Waarden en voorkeuren van de doelgroep (patiëntenpopulatie) zijn onzeker of verschillend? (hoe kleiner de verschillen, hoe sterker de aanbeveling)
4. De aanbevolen interventie is kosteneffectief? (hoe lager de kosten, hoe sterker de aanbeveling)
5. Is de aanbevolen interventie toepasbaar in de Belgische (huisarts)praktijk? (is ze beschikbaar, is de nodige expertise aanwezig, zijn er organisatorische of financiële barrières?) (hoe beter toepasbaar, hoe sterker de aanbeveling)

Op basis van de antwoorden op deze vragen werd een voorstel tot GRADE per aanbeveling gemaakt.

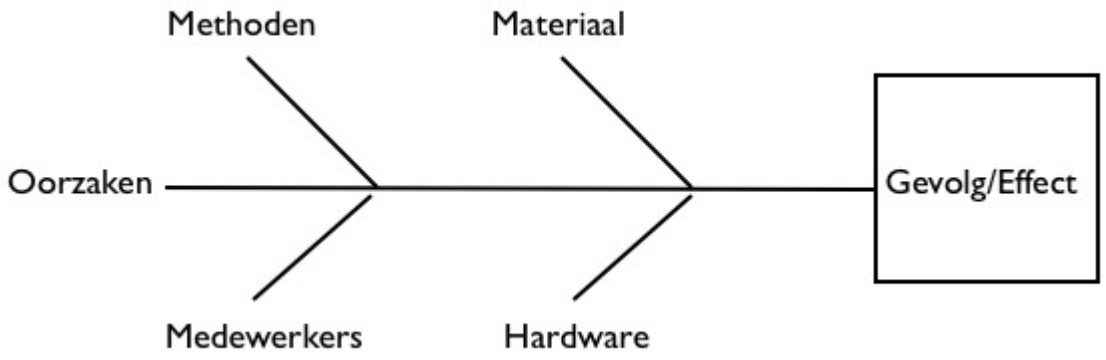
2.3.FASE 3: IMPLEMENTATIEFASE

2.3.1. STAP 8: PEER REVIEW

De geadapteerde richtlijn werd voorgelegd aan twee seminariegroepen en twee LOK-groepen. Aan alle artsen werd bij aanvang een informed consent formulier uitgedeeld (zie bijlage 4). Hierop werd het doel van de presentatie en de wijze van verwerking van resultaten beschreven. Op basis van deze informatie werd aan de aanwezige artsen gevraagd het toestemmingsformulier te ondertekenen. Hendrik Dendooven en ik presenteerden samen in de LOK-groepen en afzonderlijk in de eigen seminariegroep. Deze presentatie duurde 20 minuten en bestond uit het duiden van onze ManaMa thesis, informatie rond het adaptatieproject, toelichting over ET en het overlopen van de geadapteerde richtlijn. Elke arts kreeg een vragenlijst bestaande uit zeven vragen (zie bijlage 5). Met deze vragen werd getoetst naar de huidige praktijkvoering van de artsen rond de medicamenteuze behandeling van ET en de differentieel diagnose met de ziekte van Parkinson. Tevens werd ook gepeild naar de helderheid en toepasbaarheid van de richtlijn in de huisartsenpraktijk. De artsen kregen tijd om bijkomende vragen te stellen. Indien er voldoende tijd ter beschikking was, werd een discussie op gang gebracht die geregistreerd werd met een audio-opname.

2.3.2. STAP 9: FORMULEREN VAN EEN PRAKTIJKCONSENSUS

Als laatste stap van de implementatiefase volgde een toetsing in de eigen praktijk. Het formuleren van een praktijkconsensus doorloopt enkele stappen. Eerst en vooral moet het onderwerp van deze consensus afgelijnd worden en beperkt tot één haalbaar aspect. Aan de hand van een casus wordt beschreven hoe men nu handelt. Er wordt genoteerd en geanalyseerd waar de richtlijn niet gevolgd wordt en welke barrières hier de oorzaak van kunnen zijn aan de hand van het visgraatmodel. Aan de hand van de gemaakte analyse werd een afspraak gemaakt voor de praktijk.



Figuur 1: Visgraatmodel

3. RESULTATEN

3.1. FASE 1: SCREENINGSFASE

3.1.1. SCOPE VAN DE AANBEVELINGEN EN PIPOH-ELEMENTEN

De oorspronkelijke Duodecim richtlijn 'essential tremor' werd opgedeeld in verschillende subthema's. Na overleg met Hendrik Dendooven en onze promotor, werd besloten om de subthema's 'medicamenteuze behandeling van essentiële tremor' en de 'differentieel diagnose' verder uit te werken. Meer specifiek werd gekozen voor de differentieel diagnose met de ziekte van Parkinson aangezien dit ook een frequente oorzaak is van tremor. Daarbij werden volgende vier klinische vragen opgesteld:

Wat is het effect van bèta-blokkers in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?

1. Wat is het effect van anti-epileptica en benzodiazepines in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?
2. Bij welke aanvullende klinische kenmerken bij een patiënt met tremor moet men denken aan de ziekte van Parkinson?

   Welke technische onderzoeken zijn nodig om bij een patiënt met tremor de ziekte van Parkinson uit te sluiten?

De grijsgedrukte vragen vallen buiten het bestek van deze masterproef en worden behandeld in de masterproef van Hendrik Dendooven.

Voor elke klinische vraag werden de PIPOH-elementen beschreven zoals weergegeven in tabel 1 en 2. Hier werden inclusie- en exclusiecriteria aan toegevoegd. Voor de opgestelde vragen werden geen exclusiecriteria gedefinieerd.

PIPOH-elementen	Inclusiecriteria
Patient/Population	Patiënten met essentiële tremor
Interventions	Anti-epileptica, benzodiazepines
Professionals	Artsen actief in eerstelijnszorg
Outcomes	Verbetering symptomen Minste nevenwerkingen
Healthcare setting	Eerstelijnszorg

Tabel 1: PIPOH-elementen klinische vraag 1: Wat is het effect van anti-epileptica en benzodiazepines in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?

PIPOH-elementen	Inclusiecriteria
Patient/Population	Volwassen patiënten met tremor
Interventions	Anamnestische en klinische gegevens
Professionals	Huisartsen, neurologen
Outcomes	Diagnose ziekte van Parkinson
Healthcare setting	Eerstelijnszorg

Tabel 2: PIPOH-elementen bij klinische vraag 2: Bij welke aanvullende klinische kenmerken bij een patiënt met tremor moet men denken aan de ziekte van Parkinson?

3.1.2. Relevante richtlijnen uit de literatuur

Om gerichte antwoorden te vinden op de klinische vragen, werden de PIPOH-elementen omgezet naar MeSH-termen 'essential tremor', 'tremor' en 'Parkinson'. Deze termen werden in de nationale en internationale databanken gebruikt en leverden in totaal 776 hits op.

In tabel 3 worden de resultaten weergegeven die eind december 2016 werden gevonden.

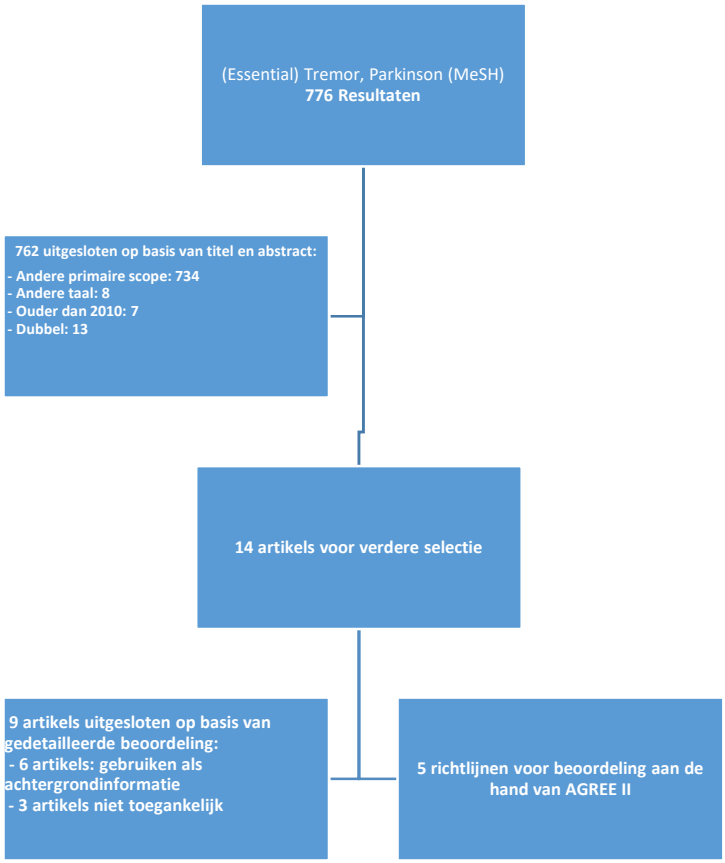
Geconsulteerde databank	MeSH-termen	Aantal hits
G-I-N	Essential tremor	1
	Parkinson	21
Guideline.gov	Essential tremor (2010-2016)	13
	Parkinson (2010-2016)	42
Evidence.nhs.uk	Essential tremor (2010-2016, guidance, evidence summaries, systematic reviews)	118
	Parkinson's disease (2010-2016, guidance, evidence summaries, clinical)	204
Trip Database	Essential tremor AND treatment	84
	Parkinson AND diagnosis	109
KCE	Essential tremor	4
	Tremor	4
	Parkinson	9
HGR-CSS	Essential tremor	0
	Tremor	5
	Parkinson	1
Minerva	Tremor	0
Farmaka	Tremor	0
	Parkinson	0
Riziv	Essential tremor	0
	Tremor	20
BCFI	Tremor	9
FOD Volksgezondheid	Essential tremor	0
CEBAM	Essentiële tremor	76
	Essential tremor	56

Tabel 3: zoekresultaten

3.1.3. Screening van de gevonden richtlijnen

Indien nog niet toegepast tijdens de zoektocht in de databases, werden de hits vergeleken met de vooropgestelde inclusie- en exclusiecriteria:

- Inclusiecriteria: taal (Engels en Nederlands), essentiële tremor, ziekte van Parkinson, een antwoord bieden op één van de klinische vragen, volledige tekst beschikbaar
- Exclusiecriteria: richtlijn ouder dan 2010, essentiële tremor of ziekte van Parkinson zijn niet de primaire scope



Figuur 2: screening van de gevonden richtlijnen

Op basis van deze criteria werden 5 richtlijnen geselecteerd en opgesomd in onderstaande tabel:

Richtlijntitel	Organisatie	Land	Publicatiejaar	Inclusie/exclusie
Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor (10)	AAN	USA	2011	Inclusie
NHG richtlijn Parkinson (11)	NHG	Nederland	2011	Inclusie
Multidisciplinaire richtlijn ziekte van Parkinson (12)	Centrale Werkgroep Multidisciplinaire Richtlijn Parkinson	Nederland	2010	Inclusie
EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease (13)	AHRQ (US)	Internationaal	20 13	Inclusie
SIGN: Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease (14)	(GB) - Scottish Intercollegiate Guidelines Network	UK	2010	Inclusie

Tabel 4: geselecteerde richtlijnen

Op basis van de eerste kwaliteitscontrole zoals beschreven in de methodologie, werden vijf richtlijnen geïncludeerd om mee te nemen in het adaptatieproces. '*BMJ Clinical Evidence: essential tremor'* (2) werd niet beschouwd als een volwaardige richtlijn. Het artikel werd wel meegenomen in het verder adaptatieproces als relevante achtergrondliteratuur. Er dient te worden vermeld dat de '*multidisciplinaire richtlijn ziekte van Parkinson'* oorspronkelijk niet werd gevonden in één van de vernoemde databases. De richtlijn vormt de basis voor de NHG richtlijn 'ziekte van Parkinson' en werd om die reden geïncludeerd in de verdere screening.

3.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen

3.1.4.1. Evalueer richtlijnen met AGREE II

De vijf geselecteerde richtlijnen werden geëvalueerd aan de hand van het instrument AGREE II (9). Elke richtlijn werd onafhankelijk geëvalueerd door de twee onderzoekers. Nadien werden de scores van beide onderzoekers vergeleken. De individuele scores van de onderzoekers verschilden maximum twee punten per vraag. Hieruit blijkt dat de beoordelingen zeer gelijklopend waren en er geen nood was tot consensus. Onderstaande tabel geeft mijn redenering voor inclusie of exclusie weer na beoordeling met het AGREE II instrument.

Richtlijn	Conclusie	Verklaring
Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor	INCLUSIE	Goede score op alle domeinen van AGREE II, behalve op het domein 'toepassing': - De mogelijke implicaties van het toepassen van de aanbevelingen voor de kosten en benodigde middelen worden niet beschreven. - De richtlijn geeft geen criteria om te toetsen of de richtlijn wordt gevolgd.
NHG richtlijn Parkinson	EXCLUSIE	Onzekere kwaliteit: De NHG richtlijn Parkinson scoort slecht op meerdere domeinen van AGREE II. NHG heeft een algemene richtlijn voor de totstandkoming van de richtlijnen voorhanden. Helaas zijn de resultaten voor de individuele richtlijn niet ter beschikking waardoor de kwaliteit niet te beoordelen is.
Multidisciplinaire richtlijn ziekte van Parkinson	INCLUSIE	Goede score op alle domeinen van AGREE II, behalve op het domein 'toepassing': - De richtlijn geeft geen advies en/of hulpmiddelen voor toepassing van de aanbevelingen in de praktijk. - De mogelijke implicaties van het toepassen van de aanbevelingen voor de kosten en benodigde middelen worden niet beschreven. - De richtlijn geeft geen criteria om te toetsen of de richtlijn wordt gevolgd.
EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease	EXCLUSIE	Onzekere kwaliteit: - Onvoldoende beschrijving van de methodologie o Er zijn geen systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal o De gebruikte methoden om de aanbevelingen op te stellen zijn niet duidelijk beschreven. o Het overwegen van gezondheidswinst, bijwerkingen en risico's zijn niet beschreven. o Er is geen procedure voor herziening van de richtlijn vermeld

		- Onvoldoende beschrijving van de toepassing o Geen vermelding van ondersteunende hulpmiddelen. o De richtlijn geeft de belangrijkste criteria om na te gaan en te toetsen of de richtlijn wordt gevolgd niet weer.
SIGN: Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease	INCLUSIE	Goede score op alle domeinen van AGREE II.

Tabel 5: Resultaat evaluatie richtlijn volgens AGREE II

3.1.4.2. INVENTARISEER INHOUD VAN DE AANBEVELINGEN

De Duodecim richtlijn geeft slechts voor één aanbeveling die van toepassing is voor een klinische vraag het niveau van evidentie of graad van aanbeveling weer. De literatuur waarop deze aanbeveling is gebaseerd, wijzigde in mei 2017. Het niveau van evidentie veranderde hierdoor van Level C naar Level D. Voor de overige aanbevelingen die van toepassing zijn op de klinische vragen, werd in de Duodecim richtlijn geen verdere informatie weergegeven. De Amerikaanse richtlijn *'Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor'* gebruikt het *American Academy of Neurology (AAN) Classification of Evidence for Rating of a Therapeutic article*. Deze classificatie van de evidentie varieert van een *class 1* tot een *class 4 study*. De classificatie van de aanbevelingen krijgen een letter A, B, C, D of U. De Nederlandse *multidisciplinaire richtlijn: Ziekte van Parkinson* is een adaptatie van de NICE-richtlijn. De in de NICE-richtlijn gehanteerde gradering van de evidentie werd omgezet in een CBO-gradering volgens conversieschema's (blz 23-25 in de Nederlandse richtlijn). De SIGN-richtlijn '*Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease'* gebruikt een evidentie niveau van 1++ tot 4. De graad van aanbevelingen krijgt een letter A, B, C of D. Één van de aanbevelingen uit de SIGN richtlijn, die een antwoord geeft op de tweede klinische vraag, krijgt een level of evidence 'D'. Hierdoor wordt deze aanbeveling niet opgenomen in de kernaanbevelingen van de SIGN richtlijn. Voor een andere aanbeveling die toepasbaar is voor de tweede klinische vraag, heeft men zich gebaseerd op een studie die ook wordt gebruikt in de *Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson.* Om deze redenen hebben we beslist om de aanbevelingen uit de SIGN richtlijn niet mee te nemen in de verdere screening. De informatie uit deze richtlijn zal wel gebruikt worden als relevante achtergrondliteratuur.

Voor de Duodecim richtlijn en de geselecteerde buitenlandse richtlijnen '*Evidence based guideline update: treatment of essential tremor'* en '*Multidisciplinaire richtlijn: ziekte van Parkinson'* werden de aanbevelingen gerangschikt per klinische vraag in de matrix. Hierbij werden de *grade of recommendation* en *niveau van evidentie* uit de bronrichtlijn vermeld, indien deze beschikbaar waren.

3.1.4.3. WAARDEER AANBEVELINGEN OP SAMENHANG

<u>Consistentie tussen zoekstrategie en klinische vraag</u>

In de Duodecim richtlijn werd geen duidelijke zoekstrategie teruggevonden. De richtlijn '*Evidence based guideline update: treatment of essential tremor'* is enkel toepasbaar op de eerste klinische vraag. De gebruikte databases, taal, periode, inclusie- en exclusiecriteria werden duidelijk vermeld en zijn consistent met de klinische vraag. De '*Multidisciplinaire richtlijn: ziekte van Parkinson'* is enkel toepasbaar op de tweede klinische vraag. De gebruikte databases en periode waarin werd gezocht zijn duidelijk beschreven. De inclusie- en exclusiecriteria en de gebruikte zoektermen per klinische vraag zijn niet vermeld.

Consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten

Dit is moeilijk te beoordelen voor de Duodecim richtlijn aangezien er geen duidelijke zoekstrategie wordt beschreven en de bronvermelding zeer beperkt is (4,15-17). Enkel voor het gebruik van topiramaat in de behandeling van essentiële tremor is de geselecteerde evidentie vermeld. In mei 2017 werd deze aanbeveling nog aangepast naar de inhoud van een recente Cochrane review (17). De aanbeveling omtrent topiramaat in de Duodecim richtlijn is consistent met de geselecteerde evidentie, maar wordt eerder summier en beperkt verwoord.

De richtlijn *'Evidence based guideline update: treatment of essential tremor'* geeft een antwoord op de eerste klinische vraag omtrent de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor. Voor elk beschreven geneesmiddel werd apart artikels gezocht en weergegeven. Per geneesmiddel baseerde men zich op één à twee artikels (18-37). In het algemeen zijn de studies echter zeer kleinschalig en oud (1984-2008). Voor tiagabine en oxcarbazepine zijn de gebruikte artikels niet weergegeven. Om deze reden worden beide geneesmiddelen niet verder bestudeerd in het adaptatieproces. Voor de overige beschreven geneesmiddelen komen de aanbevelingen overeen met de geselecteerde evidentie. Enkel voor clonazepam kan in de gebruikte artikels geen duidelijk voordeel van het geneesmiddel aangetoond worden. Echter wordt dit geneesmiddel in de aanbevelingen wel aangeraden in de behandeling van essentiële tremor.

Over de tweede klinische vraag geeft de '*Multidisciplinaire richtlijn: ziekte van Parkinson'* twee aanbevelingen. De eerste aanbeveling is gebaseerd op een klinische vraag die de accuraatheid van de klinische diagnose door een expert aan de hand van de *UKPDS Brain Bank Criteria* vergelijkt met de post-mortem diagnose als gouden standaard. Hiervoor worden drie klinische studies bestudeerd (38-40). Echter slechts één van deze studies gebruikt de vermelde criteria voor het stellen van de klinische diagnose. In de andere studies betreft het een gereviseerde diagnose door experts en een diagnose op basis van twee van de drie basissymptomen (bradykinesie, rigiditeit en rusttremor). De tweede aanbeveling is gebaseerd op een klinische vraag die de accuraatheid van de klinische diagnose gesteld door een expert op basis van de *UKPDS Brain Bank criteria* vergelijkt met de diagnose gesteld door een niet-expert. Men gebruikte voor het maken van de diagnose vier studies (41-44). In slechts twee van deze vier studies wordt de diagnose door een niet-expert vergeleken met de criteria. De andere studies handelen over de gereviseerde diagnose door experts en de effecten op lange termijn van medicatie in de behandeling van de ziekte van Parkinson waar 6% van de patiënten tijdens de studie een andere diagnose kreeg. Deze studies baseerden zich niet op de *UKPDS Brain Bank Criteria.*

Consistentie tussen de samenvatting van de evidentie en de formulering van de aanbeveling

De Duodecim richtlijn geeft voor topiramaat een aanbeveling die consistent is met de samenvatting van de evidentie. Hierbij wordt rekening gehouden met de kwaliteit van de RCT. Voor de overige aanbevelingen werd geen samenvatting van de evidentie gegeven. De richtlijn *'Evidence based guideline update: treatment of essential tremor'* geeft voor tien geneesmiddelen die van toepassing zijn voor de eerste klinische vraag een duidelijke samenvatting met een consistente aanbeveling. De aanbeveling is gebaseerd op de gebruikte RCT's en houdt rekening met hun kwaliteit. De '*Multidisciplinaire richtlijn: ziekte van Parkinson'* houdt in de samenvatting rekening met de lage kwaliteit en bewijskracht van de artikels. Echter zijn de aanbevelingen zodanig geformuleerd dat ze een hoge bewijskracht doen vermoeden.

3.1.4.4. WAARDEER AANBEVELING OP COURANTHEID

In deze stap werd gekeken of de aanbevelingen nog up-to-date zijn. Er werd enerzijds gekeken of in de periode waarin de auteurs zochten, alle nuttige informatie werd gebruikt. Anderzijds werd gezocht naar recente en relevante informatie. Voor de eerste klinische vraag werden vier Cochrane reviews en een overzicht van *BMJ Clinical Evidence* gevonden. Voor de tweede klinische vraag werd een recente systematic review met meta-analyse teruggevonden (45). Ook de eerder vermelde SIGN richtlijn werd gebruikt als achtergrondliteratuur.

3.1.4.4.1 KLINISCHE VRAAG 1: WAT IS HET EFFECT VAN ANTI-EPILEPTICA EN BENZODIAZEPINES IN DE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN ESSENTIËLE TREMOR?

De Duodecim richtlijn en de richtlijn '*Evidence based guideline update: treatment of essential tremor'* geven een antwoord op deze klinische vraag. Daarnaast werd ook relevante en recente achtergrondliteratuur gevonden.

Literatuur gebruikt door de auteurs van de Duodecim richtlijn

De Duodecim richtlijn refereert naar vier artikels voor het schrijven van de aanbevelingen (4,15-17). Drie van deze artikels zijn overzichtsartikels over ET of tremoren in het algemeen (4,15,16). Het gedeelte over de medicamenteuze behandeling van ET is in deze artikels gebaseerd op de buitenlandse richtlijn versie 2011 of 2005. Een recente Cochrane review werd gebruikt voor de aanbeveling over topiramaat (17). In deze review werden drie studies uit het jaar 2011, 2008 en 2006 gebruikt. Deze recente literatuur werd aan de richtlijn toegevoegd in mei 2017.

Literatuur gebruikt door de auteurs van de richtlijn *'Evidence based guideline update: treatment of essential tremor'*

Er werd door de auteurs gezocht in de databases MEDLINE, EMBASE, Science citation Index en CINAHL voor de periode 2004 tot 2010 voor een update van de guideline die werd gepubliceerd in 2005. Voor de geneesmiddelen primidon, alprazolam, gabapentine, clonazepam, oxcarbazepine, tiagabine en fenobarbital werden geen bijkomende studies gevonden die gepubliceerd werden in de periode 2004 tot 2010 die beter scoorden dan een studie van klasse 4. Dit heeft tot gevolg dat voor deze geneesmiddelen de artikels werden gebruikt die werden gezocht bij het schrijven van de guideline van 2005. Toen werd gezocht naar artikels voor de periode 1966 tot 2004.

Verschillende nieuwe studies van klasse 2 bewezen de effectiviteit ven topiramaat en bevestigden de resultaten van de studies die in de richtlijn van 2005 werden gebruikt. Voor levetiracetam, pregabaline en zonisamide werden nieuwe artikels gevonden die tot nieuwe conclusies en aanbevelingen hebben geleid. Deze drie geneesmiddelen werden nog niet bestudeerd in de richtlijn van 2005.

EBM-informatie: recente en relevante achtergrondliteratuur

Eerst werd op MEDLINE naar bijkomende artikels gezocht voor de periode (2004-2010) waarin de auteurs van de Amerikaanse richtlijn naar informatie zochten. Ik kon geen bijkomende relevante artikels weerhouden voor deze periode. Vervolgens werd een zoektocht naar recente literatuur gevoerd aan de hand van het opstellen van een PICO voor elk geneesmiddel afzonderlijk. Er werd gezocht in de CDLH database en op MEDLINE.

- P: essential tremor
- I: *stofnaam medicament*
- C: placebo
- O: symptom control

Op CDLH werd een overzichtsartikel van *BMJ Clinical Evidence* over het effect van medicamenteuze behandeling op tremor van de handen teruggevonden (2). Ook werd voor alprazolam, topiramaat, pregabaline en zonisamide een Cochrane review teruggevonden (3,17,46,47).

- Primidon: *BMJ Clinical Evidence* bestudeert het effect van primidon op tremor van de handen. Om het effect van primidon te bestuderen, werden drie kleinschalige, korte crossover RCT's gevonden (20, 32,48). Er werden geen systematic reviews weerhouden. Twee van deze artikels zijn gedateerd (1985 en 1988). Men besluit dat primidon tremor van de handen op korte termijn kan verbeteren, maar dat nevenwerkingen zoals depressie en veranderingen van cognitie en gedrag kunnen voorkomen.

- Alprazolam: Voor alprazolam werd op CDLH een Cochrane review (3) en het overzichtsartikel van *BMJ Clinical Evidence* teruggevonden. Beide artikels zijn gebaseerd op de twee studies (20,21) die in de richtlijn *'Evidence based guideline update: treatment of essential'* gebruikt worden en geven dus geen aanvullende informatie. Er wordt aangehaald dat alprazolam niet kan worden gebruikt als behandeling op lange termijn, maar eventueel 'zo nodig'.

- Gabapentine (monotherapie + adjunct): *BMJ Clinical Evidence* bestudeert het effect van gabapentine aan de hand van dezelfde drie studies die de geselecteerde Amerikaanse richtlijn gebruikt voor het effect van gabapentine in monotherapie en als adjunct therapie (22,29,30). De richtlijn benadrukt dat de studies kleinschalig en van korte duur zijn. Bovendien zijn de resultaten van de studies onderling inconsistent. Er wordt aangegeven dat het effect van gabapentine op tremor van de handen onduidelijk is. Het kan geprobeerd worden bij patiënten met ET die niet responsief zijn op of contra-indicaties hebben voor andere medicamenteuze behandelingen.

- Topiramaat: In het overzichtsartikel van *BMJ Clinical Evidence* betreffende het effect van topiramaat op essentiële tremor van de handen worden drie studies gebruikt (23,24,49). Twee van deze studies worden ook gebruikt in de Cochrane review en de geselecteerde Amerikaanse richtlijn (23,24).

- Clonazepam: *BMJ Clinical Evidence* baseert zich op één kleinschalige RCT die ook gebruikt werd in de buitenlandse richtlijn (26). De conclusie is echter verschillend. *BMJ Clinical Evidence* besluit dat er geen significant verschil is in de ernst van de tremor tussen clonazepam en placebo. De reden hiervoor is vermoedelijk omdat de studie te klein is (n=15).

- Levetiracetam*: BMJ Clinical Evidence* baseert zich op dezelfde twee studies als de Amerikaanse richtlijn (27,28). Deze studies werden beiden vroegtijdig stopgezet. Men kan niet besluiten of levetiracetam effectiever is in de behandeling van ET dan placebo.

- Fenobarbital: *BMJ Clinical Evidence* baseert zich op drie studies waarvan twee studies ook gebruikt werden in de Amerikaanse richtlijn (31,32,50). De bewijskracht is zeer laag en de resultaten zijn onderling inconsistent. Er kan op basis van deze studies geen besluit gevormd worden of fenobarbital effectiever is dan placebo in de behandeling van ET.

- Pregabaline: Een Cochrane review weerhield één studie die voldeed aan de inclusiecriteria in hun literatuurzoektocht (33). Deze studie wordt ook gebruikt in de buitenlandse richtlijn. Door de zeer lage bewijskracht van de studie is het effect van pregabaline op de klachten van ET onzeker.

- Zonisamide: Een Cochrane review verscheen in augustus 2017. Er werd één studie weerhouden die voldeed aan de inclusiecriteria van de literatuurzoektocht (36). Deze studie werd ook gebruikt in de buitenlandse richtlijn. Men besluit op basis van deze studie dat er onvoldoende bewijskracht is om de werking en veiligheid van zonisamide in de behandeling van ET aan te tonen.

Medicatie	BMJ Clinical Evidence	Cochrane
Primidon	3 kleine korte crossover RCT's waarvan 2 gedateerd. ➔ rekening houden met nevenwerkingen	/
Alprazolam	Zelfde studies als buitenlandse richtlijn: ➔ geen aanvullende informatie	Zelfde studies als buitenlandse richtlijn: ➔ geen aanvullende informatie
Gabapentine	Zelfde studies als buitenlandse richtlijn, de resultaten van deze studies zijn onderling inconsistent ➔ het effect is onduidelijk	/
Topiramaat	Zelfde studies als buitenlandse richtlijn ➔ geen aanvullende informatie	RCT wordt ook gebruikt in Duodecim ➔ geen aanvullende informatie
Clonazepam	Zelfde studie die gebruikt werd in de buitenlandse richtlijn ➔ de conclusie verschilt: er kan geen voordeel aangetoond worden in vergelijking met placebo	/
Levetiracetam	Zelfde studies als buitenlandse richtlijn ➔ geen aanvullende informatie	/
Fenobarbital	Twee van de drie studies worden ook gebruikt in de buitenlandse richtlijn ➔ geen aanvullende informatie	/
Pregabaline	/	Studie wordt ook gebruikt in de buitenlandse richtlijn ➔ geen bijkomende informatie
Zonisamide	/	Studie wordt ook gebruikt in de buitenlandse richtlijn ➔ geen bijkomende informatie

Tabel 6: Overzichtstabel recente literatuur

Op basis van deze achtergrondliteratuur zullen enkele mineure wijzigingen aan de aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn worden doorgevoerd. Enkel voor topiramaat wordt de aanbeveling uit de Duodecim richtlijn behouden. Voor primidon, gabapentine en alprazolam zal de Duodecim aanbeveling verduidelijkt en toegelicht worden. Aan de hand van deze achtergrondliteratuur zal ook een aanbeveling geschreven worden over de geneesmiddelen die eerder niet worden aanbevolen in de medicamenteuze behandeling van ET. Dit wordt niet beschreven in de Duodecim richtlijn.

3.1.4.4.2 KLINISCHE VRAAG 2: BIJ WELKE AANVULLENDE KLINISCHE KENMERKEN BIJ EEN PATIËNT MET TREMOR MOET MEN DENKEN AAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON?

De Duodecim richtlijn en de '*Multidisciplinaire richtlijn: ziekte van Parkinson'* geven een antwoord op deze klinische vraag.

<u>Literatuur gebruikt door de auteurs van de Duodecim richtlijn</u>

De aanbevelingen over de differentieel diagnose met de ziekte van Parkinson bevatten geen specifieke bronvermelding. Daarom werd naar de drie overzichtsartikels gekeken. Het artikel van Lorenz et al. vermeldt *''Essential and parkinsonian tremors can generally be separated on the basis of clinical features.''* (15). Er wordt geen verdere toelichting gegeven. Het artikel van Zeuner et al. zegt niets over de klinische differentieel diagnose met de ziekte van Parkinson (16). Het artikel van Fasano et al.

handelt over de behandeling van de verschillende soorten tremoren en zegt niets over de klinische kenmerken van ZvP (4).

Literatuur gebruikt door de auteurs van de richtlijn '*Multidisciplinaire richtlijn ziekte van Parkinson'*

- *Aanbeveling 1 uit de multidisciplinaire richtlijn: "Voor een zo betrouwbaar mogelijke klinische diagnose ZvP dienen bij elke patiënt met verdenking op ZvP, de UK Parkinson's disease Society Brain Bank Criteria te worden gebruikt."*

Aan de hand van de klinische vraag *"Hoe accuraat is de diagnose door een klinisch expert (op basis van de UKPDS Brain Bank Criteria) in vergelijking met post-mortem autopsie als gouden standaard bij het diagnosticeren van de ZvP?"* vond men drie diagnostische studies (38-40) waarin de accuraatheid van de diagnose vergeleken werd met autopsie. De studie van Hughes et al. (1992) vergelijkt de *UKPDS criteria* met autopsie (38). Bij de andere twee artikels gaat het om een herziening van de klinische diagnose door een expert op basis van klinische symptomen (39,40).

In de studie van Hughes et al., gepubliceerd in 1992, (38) werd bij 100 patiënten met klinisch gediagnosticeerde idiopathische ZvP een autopsie uitgevoerd om de accuraatheid van de klinische diagnose na te gaan. De criteria werden retrospectief toegepast. Bij 76 van de 100 patiënten werd de pathologische diagnose ZvP gesteld. Bij 24 van de 100 patiënten werd op basis van de autopsie een andere diagnose gesteld waaronder progressieve supranucleaire verlamming (PSP), multisysteematrofie (MSA), ziekte van Alzheimer en dergelijke meer. Bij het retrospectief toepassen van de criteria, bleken 11 van de 100 patiënten niet te beantwoorden aan de criteria. 8 van deze 11 patiënten hadden bij autopsie een andere diagnose dan idiopathische ZvP. 3 van de 11 patiënten hadden bij autopsie de typische Lewy body pathologie. 16 van de 24 verkeerd gediagnosticeerde patiënten, beantwoordden nog steeds een de *UKPDS Brain Bank criteria*.

	Autopsie: + voor ZvP	Autopsie: - voor ZvP
UKPDS criteria: + voor ZvP	73	16
UKPDS criteria: - voor ZvP	3	8
	76	24

Tabel 7: vierveldentabel (38)

- *Aanbeveling 2 uit de multidisciplinaire richtlijn: "De diagnose ZvP dient te worden gesteld door een specialist met expertise in de differentiële diagnostiek en behandeling van de ZvP."*

Aan de hand van de klinische vraag *"Hoe accuraat is de diagnose gesteld door een klinisch expert (op basis van de UKPDS Brain Bank Criteria) in vergelijking met de diagnose gesteld door een niet-expert bij het diagnosticeren van de ZvP?"* vond men vier diagnostische studies met een *community based population* (41-44). De studie van Jankovic et al. uit 2000 (41) is een secundaire analyse van de DATATOP studie. 800 patiënten met mild parkinsonisme die de diagnose ZvP kregen, minder dan 5 jaar voor de studie, werden geïncludeerd. Deze patiënten werden prospectief opgevolgd door een specialist. Bij 8% van de patiënten werd de diagnose gereviseerd op basis van klinische symptomen en niet op basis van strikte criteria. De studie van Lees et al. uit 2001 (42) is een open randomized trial waarin 782 patiënten werden geïncludeerd om uitkomsten van drie verschillende medicamenteuze behandelingen te evalueren. 6% van deze patiënten kreeg gedurende deze studie een andere diagnose. Het is niet duidelijk wie de gereviseerde diagnose stelde. Deze twee artikels dragen weinig bij aan deze klinische vraag. De studie van Meara et al. uit 1999 (43) is gebaseerd op 402 patiënten uit

meer dan 70 huisartsenpraktijken uit North Wales. Deze patiënten werden geselecteerd op basis van het gebruik van anti-parkinson medicatie. Deze patiënten werden opnieuw geëvalueerd door een specialist op basis van anamnese, klinisch onderzoek en de *UKPDS Brain Bank Criteria*. Parkinsonisme werd bevestigd bij 74% van de patiënten waarvan 53% de diagnose ZvP kreeg. Bij 21% van de patiënten met parkinsonisme werd niet tegemoetgekomen aan de volledige criteria of werd het parkinsonisme veroorzaakt door een andere reden.

In de studie van Schrag et al. uit 2002 (44) werden 241 patiënten uit 15 huisartsenpraktijken in en rond Londen geselecteerd op basis van 3 inclusiecriteria. 202 van deze patiënten stemden toe om opnieuw onderzocht te worden. De diagnose ZvP werd bij deze revisie gesteld op basis van de *UKPDS Brain Bank Criteria.* 2 patiënten werden geëxcludeerd omdat ze geen initiële diagnose hadden (tabel 8). 131 patiënten hadden een diagnose ZvP voor ze deelnamen aan deze studie. 97 patiënten van deze groep werden in het verleden gezien door een neuroloog of geriater. 69 patiënten hadden een andere diagnose voor deelname aan deze studie. 26 patiënten uit deze groep werden in het verleden onderzocht door een neuroloog of geriater. Wanneer de groep van 200 patiënten wordt opgesplitst in patiënten die in het verleden werden geëvalueerd door een specialist en patiënten die enkel werden opgevolgd door een huisarts, zien we een verschil in sensitiviteit en specificiteit. Neurologen en geriaters hebben een sensitiviteit van 93,5% en een specificiteit van 64,5%. De huisartsen hebben een sensitiviteit van 73,5% en een specificiteit van 79,1%.

	Finale diagnose op basis van UKPDS Brain Bank Criteria		
	Probable or possible PD	Not PD	Total
Previous diagnosis: PD	111	20	131
Previous diagnosis: not PD	15	54	69
Total	126	74	200

Tabel 8: vierveldentabel (44)

<u>EBM-informatie: recente en relevante achtergrondliteratuur</u>

- *Gebruik van de UKPDS Brain Bank Criteria in de klinische diagnose ZvP*
  - SIGN richtlijn

De SIGN richtlijn baseert zich op een studie uit 2001 waarin de *UKPDS Brain Bank criteria* en *Gelb criteria* vergeleken worden met de neuropathologische diagnose (51). Ook in deze studie werden de criteria retrospectief toegepast. De criteria hebben een lage specificiteit met veel vals positieven als resultaat. Het strikt toepassen van de criteria geeft geen significante toename in diagnostische accuraatheid. In de discussie van dit artikel wordt gesuggereerd dat specialisten de patiënt in zijn totaliteit evalueren en verder kijken dan enkel de criteria waardoor atypische klinische kenmerken meer adequaat geïnterpreteerd worden.

De aanbeveling van de SIGN richtlijn die op deze studie gebaseerd is: *"Formal research criteria should not be used in isolation for diagnosing Parkinson's disease in a clinical setting but clinicians should take them into account when making a clinical diagnosis."* De *grade of recommendation* is 'D'. Dit wil zeggen dat de aanbeveling gebaseerd is op *evidence level* 3 (*non-analytic studies, eg case reports, case series)*

of level 4 (*expert opinion*) of geëxtrapoleerd uit studies van level 2+ (*well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding of bias and a moderate probability that the relationship is causal*). Deze aanbeveling is niet opgenomen in de *'key recommendations'* van de SIGN richtlijn. De *'key recommendations'* werden door de ontwikkelaars van de SIGN richtlijn uitgekozen en benadrukt als de klinische aanbevelingen die prioriteit moeten krijgen voor implementatie.

- Systematic review met meta-analyse

In dit artikel baseert men zich op 2 studies waarin de *UKPDS Brain Bank Criteria* worden vergeleken met post-mortem autopsie (38,51). Dit zijn ook de studies die in de multidisciplinaire richtlijn en de SIGN richtlijn worden gebruikt. Men bekomt uit deze twee studies een gepoolde diagnostische accuraatheid van 82,7% en een lage specificiteit van 34%. Ook in dit artikel legt men enerzijds de nadruk op het feit dat de criteria retrospectief werden toegepast. Men kan hierbij vermoeden dat de accuraatheid verschillend zou zijn indien de criteria prospectief zouden worden toegepast. Anderzijds wordt benadrukt dat de criteria niet in staat zijn om idiopathische ZvP in de beginstadia te detecteren omdat de criteria in drie stappen opgedeeld zijn. De eerste stap omvat de definitie van de ZvP. De tweede stap omvat prospectieve en retrospectieve exclusiecriteria. De derde stap omvat supportieve criteria. Bij het eerste klinisch onderzoek van een patiënt met vermoeden van de ZvP kan slechts een deel van deze criteria toegepast worden (52-55).

- *Klinische diagnose ZvP door experts versus niet-experts*

  - SIGN richtlijn

De SIGN richtlijn baseert zich op de twee relevante artikels die ook werden gebruikt in de '*Multidisciplinaire richtlijn: ziekte van Parkinson'* (43,44). De SIGN richtlijn vormt volgende aanbeveling: *"Patiënts with suspected Parkinson's disease should be referred untreated to a hospital clinician with sufficient expertise in movement disorders to make the diagnosis."* Level C

  - Systematic review met meta-analyse

In deze systematic review is slechts één artikel geselecteerd die de vergelijking maakt tussen de diagnose door een niet-expert en de *UKPDS Brain Bank Criteria* (44). Er wordt wel een uitgebreide vergelijking gemaakt van de initiële diagnose door niet-experts, de initiële diagnose door experts en de gereviseerde diagnose door experts met de post-mortem pathologische diagnose (tabel 9).

	Sensitiviteit	Specificiteit	Gepoolde accuraatheid
Initiële diagnose niet-experts	89,7%	49,2%	73,8%
Initiële diagnose experts	81,8%	74,9%	79,6%
Gereviseerde diagnose door experts na follow up	81,3%	83,5%	83,9%

Tabel 9: sensitiviteit, specificiteit, gepoolde accuraatheid (45)

3.1.4.5. WAARDEER AANBEVELINGEN OP TOEPASBAARHEID

3.1.4.5.1 KLINISCHE VRAAG 1: WAT IS HET EFFECT VAN ANTI-EPILEPTICA EN BENZODIAZEPINES IN DE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN ESSENTIËLE TREMOR?

Om hierop een antwoord te bieden, werd informatie opgezocht in het online repertorium van BCFI.

De verschillende soorten anti-epileptica en benzodiazepines die onderzocht werden in de buitenlandse richtlijn zijn beschikbaar in België, met uitzondering van zonisamide. Voor de overige medicamenten is het belangrijk te vermelden dat er geen terugbetalingscriteria bestaan voor de indicatie 'essentiële tremor'. De prijs van de medicatie - en dus de kost voor de patiënt - moet in acht worden genomen bij de keuze voor een medicamenteuze behandeling. Enkel voor het product gabapentine bestaat een terugbetaling in categorie B.

Op BCFI en in de bijsluiters van de verschillende geneesmiddelen wordt 'essentiële tremor' niet als indicatie vermeld. Dit heeft als gevolg dat ook in de Belgische literatuur geen aanwijzingen of richtlijnen bestaan wat betreft dosis, frequentie, wijze van inname… van de medicatie bij patiënten met ET.

3.1.4.5.2 KLINISCHE VRAAG 2: BIJ WELKE AANVULLENDE KLINISCHE KENMERKEN BIJ EEN PATIËNT MET TREMOR MOET MEN DENKEN AAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON?

Ook de aanbevelingen uit de buitenlandse richtlijn zijn toepasbaar in de Belgische zorgcontext. De *UKPDS Brain Bank criteria* kunnen worden toegepast door Vlaamse (huis)artsen. Dezelfde beperkingen gelden die eerder werden beschreven in paragraaf 3.1.4.4.2.

Neurologen en geriaters zijn goed bereikbaar in de Belgische zorg. Er kan snel en efficiënt verwezen worden door huisartsen. Ze zijn ook snel bereikbaar voor telefonisch advies.

3.1.5. SELECTIE VAN DE AANBEVELINGEN VOOR VERDERE ADAPTATIE

Na evaluatie van de Duodecim richtlijn, de richtlijn *Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor* en de *Multidisciplinaire richtlijn: Ziekte van Parkinson* en de aanvullende recente publicaties en Belgische EBM-informatie, werd besloten tot de hieronder weergegeven adaptaties. Het betreft vooral een uitbreiding en verduidelijking van de Duodecim richtlijn zonder majeure adaptatie.

3.1.5.1. KLINISCHE VRAAG 1: WAT IS HET EFFECT VAN ANTI-EPILEPTICA EN BENZODIAZEPINES IN DE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN ESSENTIËLE TREMOR?

<u>Aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn</u>

- **In selected cases, primidone or benzodiazepines.**
  - ⇨ Is een adaptatie nodig? Ja
    De Duodecim-aanbeveling omschrijft niet wat 'selected cases' (doelpopulatie) zijn en welke soort benzodiazepines in aanmerking komen voor de behandeling van ET.

- **Some patients benefit from acetazolamide, gabapentin or topiramate c.**
  - ⇨ Is een adaptatie nodig? Ja
    In de aanbeveling van de Duodecim richtlijn worden acetazolamide, gabapentine en topiramaat vermeld. Acetazolamide is een diureticum en valt buiten het bestek van deze klinische vraag. Het zal niet meegenomen worden in de geadapteerde richtlijn. Opnieuw wordt in de Duodecim richtlijn *'some patients'* niet nader omschreven.

- **Topiramate may be effective for essential tremor, but causes frequent adverse effects.**
  - ⇨ Is een adaptatie nodig? Neen, eventueel kan een bijkomende toelichting worden gegeven.

Aanbevelingen uit de richtlijn *Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor*

- Primidone should be offered to patients who desire treatment for limb tremor in ET, depending on concurrent medical conditions and potential side effects.
- Alprazolam is probably effective and should be considered to reduce limb tremor in ET.
- Gabapentin (monotherapy) is probably effective and should be considered to reduce limb tremor in ET.
- Topiramate is probably effective and should be considered to reduce limb tremor in ET.
- Clonazepam is possibly effective and may be considered to reduce limb tremor associated with ET.
- Levetiracetam probably do not reduce limb tremor in ET and should not be considered for treatment of limb tremor in ET.
- Gabapentin (adjunct therapy): insufficient evidence to support or refute efficacy in treating ET
- Phenobarbital: insufficient evidence to support or refute efficacy in treating ET
- Pregabalin: insufficient evidence to support or refute efficacy in treating ET
- Zonisamide: insufficient evidence to support or refute efficacy in treating ET

Geadapteerde aanbevelingen

De geadapteerde aanbevelingen werden gevormd op basis van de Duodecim richtlijn, *Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor,* recente literatuur (2,3,17,46,47) en BCFI. Het doel was hoofdzakelijk om de aanbevelingen van de Duodecim richtlijn uit te breiden en toe te lichten. In de geadapteerde aanbevelingen wordt de doelpopulatie beter omschreven, de verschillende geneesmiddelen worden benoemd en er wordt een onderscheid gemaakt tussen producten die eerder wel en niet aangewezen zijn (zie paragraaf 3.2.1).

3.1.5.2. KLINISCHE VRAAG 2: BIJ WELKE AANVULLENDE KLINISCHE KENMERKEN BIJ EEN PATIËNT MET TREMOR MOET MEN DENKEN AAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON?

Aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn

- **There are no symptoms typical to Parkinson's disease, such as hypokinesia, rigidity.**
  ⇨ Is een adaptatie nodig? Ja
  De duodecim richtlijn geeft aan dat bij de diagnostiek rond ET gedifferentieerd moet worden met de ZvP aangezien dit een frequente oorzaak van tremor is. De klinische gegevens om deze differentiatie te maken zijn echter zeer beperkt.

- **In essential tremor the patient's face is expressive, speed of movement is normal, muscular tone is normal, gait is normal or slightly atactic.**
  ⇨ Is een adaptatie nodig? Ja, idem.

Aanbevelingen uit de *Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson*

- Voor een zo betrouwbaar mogelijke klinische diagnose ZvP dienen bij elke patiënt met verdenking op de ZvP, de UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria te worden gebruikt.
- De diagnose ZvP dient te worden gesteld door een specialist in de differentiële diagnostiek en behandeling van de ZvP.

Geadapteerde aanbevelingen

De geadapteerde aanbevelingen worden gevormd op basis van de Duodecim richtlijn, de *Multidisciplinaire richtlijn: Ziekte van Parkinson* en een recente systematic review (45). Er wordt beoogd een houvast te geven voor de klinische diagnose ZvP aan de hand van criteria.

3.1.6. NAZICHT DOOR LEESCOMMISSIE

Prof. Dr. Paul Van Royen las in naam van de leescommissie de uitgewerkte matrix na. Globaal werden de eerste stappen als goed beoordeeld. Stap 5 diende verder uitgewerkt, uitgebreid en toegelicht te worden met vermelding van recente literatuur en Belgische bronnen. Deze stap was nog niet volledig uitgewerkt in de matrix op het moment van het nazicht door de leescommissie en werd meteen na de feedback toegevoegd in de matrix. Er werd besloten tot een mineure adaptatie.

3.2. FASE 2: ADAPTATIEFASE

3.2.1. EERSTE VERSIE OPMAKEN

Voor het opstellen van de geadapteerde richtlijn werden de aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn vergeleken met de twee weerhouden buitenlandse richtlijnen en recente informatie die tijdens het waarderingsproces gevonden werd. Ook Belgische EBM-informatie werd mee in rekening gebracht. Er gebeurde een adaptatie indien de onderbouwing van de aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn als minder kwalitatief of niet aangepast aan de Belgische zorgcontext werden beoordeeld. Hieronder worden de voorlopige geadapteerde aanbevelingen per klinische vraag weergegeven. Er werd aanbevolen om de stijl die gehanteerd wordt in de Duodecim richtlijn te behouden indien een adaptatie werd doorgevoerd. Aangezien de aanbevelingen rond medicamenteuze behandeling en differentieel diagnose met ZvP in de Duodecim richtlijn 'essentiële tremor' zeer beperkt zijn (zie paragraaf 3.1.5 en bijlage 1), is de stijl van de aanbevelingen in de geadapteerde richtlijn gewijzigd.

Klinische vraag 1: Wat is het effect van anti-epileptica en benzodiazepines in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?

Kernaanbeveling

Overweeg het toedienen van topiramaat (Topamax), primidon (Mysoline) of gabapentine (Neurontin) in monotherapie voor het reduceren van essentiële tremor van de handen. Hierbij moet rekening worden gehouden met de potentiële nevenwerkingen. (Grade 2C)

Overweeg het toedienen van alprazolam (Xanax) bij patiënten met essentiële tremor van de handen zo nodig. Er dient rekening te worden gehouden met nevenwerkingen en het risico op afhankelijkheid. (Grade 2C)

Het is eerder niet aangewezen om bij patiënten met essentiële tremor van de handen levetiracetam (Keppra), fenobarbital (Luminal), pregabaline (Lyrica) of clonazepam (Rivotril) toe te dienen. (Grade 2C)

Toelichting tot de aanbeveling

- Topiramaat: In een Cochrane review onderzoeken drie studies het effect van topiramaat ten opzichte van placebo in de behandeling van essentiële tremor. Patiënten die worden behandeld met topiramaat ondervinden een verbetering van functionele hinder door tremor, maar hebben een grotere kans om vroegtijdig met de medicatie te stoppen. Men moet rekening houden met nevenwerkingen zoals paresthesieën, gewichtsverlies, verminderde eetlust en geheugenstoornissen.
- Primidon: Kleinschalige studies tonen aan dat primidon mogelijk effectiever is in reductie van essentiële tremor dan placebo. Primidon kan onder meer gepaard gaan met depressie, veranderingen in cognitie en gedrag, nausea, ataxie en duizeligheid. Deze nevenwerkingen komen meer voor bij initiatie van de therapie.
- Gabapentine: Drie kleinschalige RCT's vergelijken het effect van gabapentine versus placebo in de behandeling van essentiële tremor op korte termijn. Gabapentine kan mogelijk een effect hebben op de ernst van essentiële tremor, maar dit effect kan niet duidelijk worden aangetoond. Daarom wordt

het best voorbehouden voor patiënten met therapieresistente essentiële tremor of patiënten met contra-indicaties voor andere medicamenteuze opties. Moeheid, nausea, duizeligheid en verminderd libido worden beschreven als mogelijke nevenwerkingen.

- Alprazolam: Twee kleinschalige RCT's kunnen geen indicatie aantonen voor het gebruik van alprazolam voor de behandeling van essentiële tremor op lange termijn. Dit komt enerzijds door de korte halfwaardetijd en anderzijds door het optreden van afhankelijkheid. Alprazolam kan zo nodig gebruikt worden een half uur tot een uur voor een stressvolle situatie die de tremor doet toenemen. Er zijn geen studies gerapporteerd die de nevenwerkingen bestuderen bij patiënten met essentiële tremor. In het algemeen kunnen afhankelijkheid, sedatie en veranderingen van gedrag en cognitie voorkomen bij inname van alprazolam.
- Levetiracetam: Twee kleine dubbel geblindeerde studies, die vroegtijdig zijn stopgezet, kunnen het effect van levetiracetam ten opzichte van placebo niet aantonen. Nevenwerkingen die in deze studies gerapporteerd worden zijn toename van tremor, een depressief gevoel en evenwichtsstoornissen.
- Fenobarbital: Drie kleinschalige RCT's kunnen het effect van fenobarbital op korte termijn niet aantonen. Het gebruik van fenobarbital kan gepaard gaan met depressie en veranderingen in cognitie en gedrag.
- Pregabaline: Twee kleinschalige studies kunnen het effect van pregabaline niet aantonen. Drop-outs omwille van duizeligheid en malaise worden gerapporteerd.
- Clonazepam: Twee kleinschalige studies worden beschreven. De resultaten van de studies zijn tegenstrijdig en hebben een lage bewijskracht. Algemeen kan het gebruik van benzodiazepines gepaard gaan met afhankelijkheid, sedatie en veranderingen in cognitie en gedrag.

Klinische vraag 2: Bij welke aanvullende klinische kenmerken bij een patiënt met tremor moet men denken aan de ziekte van Parkinson?

Kernaanbeveling

Voor de klinische diagnose ziekte van Parkinson (ZvP), bij een patiënt met verdenking op de ziekte, kunnen artsen zonder expertise in bewegingsstoornissen de *UK Parkinson's Disease Society (UKPDS) Brain Bank Criteria* gebruiken (tabel 1). (Grade 2C)

Het is eerder aangewezen dat de diagnose ZvP wordt gesteld of bevestigd door een specialist met expertise in de differentiële diagnostiek en behandeling van de ZvP. (Grade 2C)

Toelichting tot de aanbeveling

UKPDS Brain Bank Criteria

- Twee studies bestuderen de accuraatheid van de klinische diagnose ZvP gesteld aan de hand van de *UKPDS Brain Bank Criteria* vergeleken met de pathologische diagnose als gouden standaard. Uit deze studies blijkt de gepoolde accuraatheid van de klinische diagnose 82,7% te zijn. Hierbij dient te worden vermeld dat de criteria retrospectief worden toegepast.
- De accuraatheid van de diagnose ziekte van Parkinson (ZvP), gesteld met de *UKPDS Brain Bank Criteria,* neemt toe met de progressie van de ziekte. Dit komt omdat de criteria gebruik maken van een diagnostische procedure in drie stappen die hoofdzakelijk gebaseerd zijn op symptomen en tekens die zich pas in latere stadia van de ziekte presenteren en dus een zekere follow up vereisen.
- In een recente systematic review met meta-analyse waarin de klinische diagnose vergeleken wordt met de pathologische diagnose als gouden standaard, blijkt dat de klinische diagnose aan de hand van de *UKPDS Brain Bank Criteria* (82,7%) meer accuraat is dan de klinische diagnose door specialisten met weinig ervaring zoals algemene neurologen, geriaters en huisartsen (73,8%). De specificiteit van de *UKPDS Brain Bank Criteria* is echter laag met veel vals positieven tot gevolg.

Klinische diagnostiek door een specialist in bewegingsstoornissen

- Er zijn aanwijzingen dat de diagnose ZvP door een in bewegingsstoornissen gespecialiseerde neuroloog of geriater vaker accuraat wordt gesteld, vergeleken met een huisarts. Dit wordt bestudeerd in 2 studies, met een niet-geselecteerde populatie, waarin de accuraatheid van de klinische diagnose, gesteld door verschillende artsen, wordt vergeleken met de *UKPDS Brain Bank Criteria* als gouden standaard.
- In dezelfde systematic review wordt de diagnostiek door specialisten en andere artsen vergeleken met pathologische diagnose als gouden standaard. Zoals eerder vermeld, blijkt dat de accuraatheid van de klinische diagnose door artsen zonder expertise in bewegingsstoornissen gemiddeld 73,8% is. Daarentegen is de accuraatheid van de initiële klinische diagnose door een expert in bewegingsstoornissen 79,6% en neemt deze toe na een adequate follow-up tot 83,9%.

Stap 1. Het diagnosticeren van de ZvP
Bradykinesie + 1 van de volgende symptomen:
• rigiditeit
• rusttremor (4-6 Hz)
• posturele instabiliteit (niet gerelateerd aan primair visuele, cerebellaire, vestibulaire of proprioceptieve stoornissen)

Stap 2. Exclusiecriteria voor de diagnose ZvP
Voorgeschiedenis van:
• meerdere beroertes met een stapsgewijze progressie
• meerdere hoofdtrauma's
• antipsychotica of dopaminedepleterende medicijnen
• definitieve encefalitis of oculogyre crisis, niet medicamenteus geïnduceerd
• meer dan één aangedaan familielid
• blijvende remissie
• negatieve respons op hoge dosis levodopa (als malabsorptie is uitgesloten)
• strikt unilateraal symptomen na drie jaar ziekte
• andere neurologische symptomen: supranucleaire blikparese, cerebellaire symptomen, vroege ernstige autonome stoornissen, voetzoolreflex volgens Babinski, vroege ernstige dementie met taalproblemen, geheugenstoornissen of apraxie
• blootstelling aan een bekend neurotoxine
• op beeldvorming aanwijzingen voor een hersentumor of communicerende hydrocefalus

Stap 3. Ondersteunende criteria voor de ZvP
Drie of meer criteria zijn vereist voor de diagnose ZvP in combinatie met stap 1:
• unilateraal begin
• aanwezigheid van rusttremor
• progressieve aandoening
• blijvend asymmetrisch beeld ten nadele van de kant waar de ziekte begon
• uitstekende respons op levodopa
• ernstige levodopa-geïnduceerde chorea
• levodoparespons gedurende minimaal vijf jaar
• klinisch beloop van minimaal 10 jaar-

Tabel 1: UKPDS Brain Bank Criteria

3.2.2. TOEKENNEN VAN EEN GRADE

Voor elke aanbeveling afzonderlijk werd een GRADE toegekend. Voor de eerste klinische vraag betreffende de medicamenteuze behandeling werd dit voor elk geneesmiddel afzonderlijk gedaan. Voor de tweede klinische vraag werd dit afzonderlijk voor de twee aanbevelingen gedaan. De doorlopen stappen zijn beschreven in de methodologie. Dr. Nicolas Delvaux gaf als feedback op een terugkomsessie dat een groot deel van de studies werd overschat en bijgevolg een te hoge GRADE werd toegekend. Hij wees erop dat '*BMJ Clinical Evidence'* het toekennen van de GRADE uitgebreid had uitgeschreven (tabel 10) en de eigen bevindingen gecorreleerd konden worden aan deze van het overzichtsartikel. Na het doorlopen van alle stappen voor het toekennen van een GRADE, geldt voor alle aanbevelingen een lage bewijskracht en een lage graad van aanbeveling (GRADE 2C).

Important outcomes					Tremor severity				
Studies (Participants)	Outcome	Comparison	Type of evidence	Quality	Consis-tency	Direct-ness	Effect size	GRADE	Comment
What are the effects of drug treatments in people with essential tremor of the hand?									
2 (46) [8] [9]	Tremor severity	Alprazolam versus place-bo	4	–2	0	–1	0	Very low	Quality points deducted for sparse data and incom-plete reporting of results; directness point deducted for no statistical analysis between groups (baseline analysis)
6 (107) [11] [12] [13] [14] [15] [16]	Tremor severity	Beta-blockers other than propranolol versus place-bo	4	–3	0	0	0	Very low	Quality points deducted for sparse data, poor follow-up, incomplete reporting of results, and weak meth-ods
5 (247) [11] [12] [14] [18] [19]	Tremor severity	Beta-blockers other than propranolol versus propra-nolol	4	–2	0	–1	0	Very low	Quality points deducted for incomplete reporting of results and weak methods (no washout period, low follow up); directness point deducted for no statistical analysis between groups in some RCTs
2 (158) [20] [21]	Tremor severity	Botulinum A toxin-haemagglutinin complex versus placebo	4	–2	0	–1	0	Very low	Quality points deducted for sparse data and incom-plete reporting of results; directness point deducted for unclear population (people in 1 RCT were unre-sponsive to medical therapy, but this was not defined)
1 (6) [23]	Tremor severity	Clonazepam versus placebo	4	–3	0	0	0	Very low	Quality points deducted for sparse data, incomplete reporting of results, and poor follow-up
3 (unclear, less than 61) [24] [25] [26]	Tremor severity	Gabapentin versus placebo	4	–2	0	–1	0	Very low	Quality points deducted for sparse data and incom-plete reporting of results; directness point deducted for conflicting results (possible confounding variables)
2 (25) [27] [28]	Tremor severity	Levetiracetam versus placebo	4	–2	0	–2	0	Very low	Quality points deducted for weak methods and sparse data; directness points deducted for early termination of trials and use of concomitant medication
3 (45) [29] [30] [31]	Tremor severity	Phenobarbital versus placebo	4	–3	0	0	0	Very low	Quality points deducted for sparse data, incomplete reporting of results, and weak methods (no intention-to-treat analysis, and high withdrawals)
3 (60) [30] [32] [8]	Tremor severity	Primidone versus placebo	4	–3	0	0	0	Very low	Quality points deducted for sparse data, incomplete reporting of results, and weak methods (no intention-to-treat analysis, and high withdrawals)
11 (less than 189) [34] [35] [36] [17] [11] [37] [12] [29] [24] [13] [14]	Tremor severity	Propranolol versus place-bo	4	–3	0	0	0	Very low	Quality points deducted for sparse data, incomplete reporting of results, and weak methods ('on treatment' and no intention-to-treat analysis, short term [6 weeks], possible publication bias)
3 (263) [38] [39] [40]	Tremor severity	Topiramate versus place-bo	4	–1	0	–1	0	Low	Quality point deducted for weak methods (unclear population [definitive or probable essential tremor], poor follow-up, composite outcome score); directness point deducted for use of co-interventions

Tabel 10: Grade toekenning voor klinische vraag 1 (2)

3.3.FASE 3: IMPLEMENTATIEFASE

3.3.1. PEER REVIEW

De peer review vond plaats in twee LOK- en twee seminariegroepen. De presentatie in de LOK-groepen vond plaats in Melsbroek en Leuven onder begeleiding van praktijkopleiders Dr. Sven Aertgeerts en Dr. Marleen Thys. In deze groepen werd de adaptatie van de Duodecim richtlijn ET door beide onderzoekers samen gepresenteerd. De presentatie in de seminariegroepen van de onderzoekers gebeurde afzonderlijk en vond plaats onder begeleiding van Dr. Filip Van Wouwe en Dr. Kristien Frijns. In de methodologie wordt de werkwijze van de peer review beschreven in paragraaf 2.3. In totaal namen 48 artsen deel waarvan 23 ervaren artsen uit de LOK-groepen en 25 jonge artsen uit de seminariegroepen. De overzichtstabellen met de resultaten bevinden zich in bijlage 6. De resultaten van vraag 6 en 7 worden besproken in de thesis van Hendrik Dendooven.

3.3.1.1. KLINISCHE VRAAG 1: WAT IS HET EFFECT VAN ANTI-EPILEPTICA EN BENZODIAZEPINES IN DE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN ESSENTIËLE TREMOR?

- Vraag 1: Welke medicatie gebruikt u in de behandeling van essentiële tremor en waarop is deze keuze gebaseerd? Start u deze medicatie zelf op of verwijst u hiervoor naar een specialist in bewegingsstoornissen?

Opvallend is dat alle 48 artsen aangeven dat ze initieel starten met een bèta-blokker. De grote meerderheid vermeldt propranolol als voorkeursproduct. Een uitgebreide bespreking hiervan is terug te vinden in de thesis van Hendrik Dendooven. Geen van de artsen verkiest bijgevolg een anti-epilepticum of benzodiazepine als eerste keuze in de medicamenteuze behandeling van ET. Slechts drie artsen geven aan als tweede keuze alprazolam ‘zo nodig’, mysoline of topiramaat te starten.

22 op 23 ervaren artsen (LOK) en 18 op 25 jonge artsen (seminarie) starten zelf een bèta-blokker op bij vermoeden van de diagnose ET. Van deze artsen zullen respectievelijk 16 en 12 artsen doorverwijzen naar een specialist indien er twijfel is over de (differentieel) diagnose, indien er argumenten zijn om te denken aan ZvP, indien de medicatie die zelf opgestart werd geen/onvoldoende effect heeft, indien de tremor door de patiënt als zeer problematisch ervaren wordt en indien een doorverwijzing in de verwachtingen van de patiënt ligt. Acht artsen zullen meteen doorverwijzen naar een specialist bij vermoeden van ET.

- Vraag 2: Na het lezen van deze aanbevelingen, is uw keuze van medicamenteuze aanpak van essentiële tremor gewijzigd? Waarom wel/niet?

In totaal gaven 17 op 48 artsen aan hun aanpak te hebben gewijzigd. Hiervoor werden twee redenen aangehaald. Enerzijds geven artsen aan dat ze de dosis en frequentie van toediening van de bèta-blokker zullen aanpassen aan de richtlijn. Anderzijds geven ze aan nu meer kennis te hebben over het gebruik van anti-epileptica en benzodiazepines bij patiënten met ET. De overige artsen gaven aan dat zij reeds een bèta-blokker gebruiken als behandeling bij ET en deze behandeling niet zullen wijzigen. Één arts uit een seminariegroep zal ondanks deze richtlijn nog steeds meteen doorverwijzen bij vermoeden van de diagnose ET.

- Vraag 3: Vindt u de aanbevelingen duidelijk en hanteerbaar in de Vlaamse huisartsenpraktijk?

Drie artsen - waarvan twee artsen uit een LOK-groep en één arts uit een seminariegroep - vonden de richtlijn niet hanteerbaar in de Vlaamse huisartsenpraktijk en gaven hier verder geen uitleg bij. De 45 andere artsen vonden de richtlijn wel bruikbaar. Een deel van deze artsen gaf als opmerking mee dat dosissen en contra-indicaties van anti-epileptica en benzodiazepines een meerwaarde zouden vormen.

3.3.1.2. KLINISCHE VRAAG 2: BIJ WELKE AANVULLENDE KLINISCHE KENMERKEN BIJ EEN PATIËNT MET TREMOR MOET MEN DENKEN AAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON?

- Vraag 4: Hoe stelt u de klinische diagnose 'ziekte van Parkinson' bij vermoeden van de ziekte? Indien u de ziekte van Parkinson vermoedt, verwijst u deze patiënt verder naar een specialist in bewegingsstoornissen?

Alle artsen beschreven een combinatie van symptomen die voor hen kenmerkend is voor de ziekte van Parkinson. Zij baseren zich op de aanwezigheid van meerdere symptomen voor het stellen van de diagnose. De kenmerken en symptomen die door de artsen het meest werden vermeld, komen uit stap 1 (diagnose ZvP) van de *UKPDS Brain Bank Criteria*. De kenmerken uit stap 3 (ondersteunende criteria) werden duidelijk minder vermeld. Meerdere kenmerken die niet opgenomen zijn in de criteria, werden door de artsen vermeld zoals maskerfacies, spraakmoeilijkheden, micrografie en dergelijke (tabel 10 en bijlage 6). Vier artsen zeggen criteria te gebruiken, maar vermelden niet welke criteria of waar deze worden opgezocht.

	Kenmerken en symptomen	LOK-groep (23 artsen)	Seminarie-groep (25 artsen)
UKPDS Brain Bank Criteria: Stap 1	Bradykinesie	8	11
	Rigiditeit	20	22
	Rusttremor	16	19
	Posturale instabiliteit	10	18
UKPDS Brain Bank Criteria: Stap 3	Unilateraal begin	0	8
	Progressief	1	2
Bijkomende kenmerken en symptomen volgens de artsen	Maskerfacies	9	6
	Spraakmoeilijkheden	1	1
	Slaapproblemen	1	1
	Micrografie	2	8
	Familiale voorgeschiedenis	0	1
	Dementieel beeld	0	2
	Leeftijd patiënt	0	4
	Veranderingen van karakter	0	2

Tabel 11: Peer review: kenmerken en symptomen ZvP

Op één arts na, die zelf medicatie opstart bij vermoeden op ZvP, verwijzen alle artsen een patiënt met vermoeden op ZvP door naar een specialist in bewegingsstoornissen. Dit gebeurt hoofdzakelijk om de diagnose te bevestigen en medicatie te laten opstarten door een specialist. Enkele HAIO's vermelden dat ze ook zullen verwijzen indien dit duidelijk naar voor komt in de ICE van de patiënt.

- Vraag 5: Is uw aanpak betreffende de diagnostiek van de ziekte van Parkinson gewijzigd na het lezen van deze aanbevelingen?

11 op 48 artsen vermelden dat hun aanpak gewijzigd is door deze geadapteerde richtlijn aangezien ze nu meer inzicht hebben in de symptomatologie van ZvP en ze meer geneigd zijn om in de toekomst de diagnostische criteria toe te passen.

Besluit

Op basis van de opmerkingen van de artsen die deelnamen aan de peer review, werd besloten om contra-indicaties voor de beschreven anti-epileptica en benzodiazepines toe te voegen aan de richtlijn. De contra-indicaties, zoals beschreven in het online BCFI-repertorium, werden toegevoegd aan de toelichting van de aanbevelingen (56).

De aanbeveling rond doorverwijzing naar een specialist bij vermoeden van de ziekte van Parkinson, werd gewijzigd van een zwakke aanbeveling (GRADE 2C) naar een sterke aanbeveling (GRADE 1C). Enerzijds omdat deze aanbeveling sterk naar voor komt in de aanbevelingen van de Nederlandse richtlijn (*De diagnose ZvP dient te worden gesteld door een specialist met expertise in de differentiële diagnostiek en behandeling van de ZvP.)* en de SIGN richtlijn (*Patients with suspected Parkinson's disease should be referred untreated to a hospital clinician with sufficient expertise in movement disorders to make the diagnosis.)*. Anderzijds omdat de ondervraagde artsen dit unaniem bevestigden tijdens de peer review.

3.3.2. Formuleren van een praktijkconsensus

3.3.2.1. De voorbereiding

De artsen uit mijn opleidingspraktijk deden allen mee aan de peer review. Zij kenden het doel en verloop van de thesis en vulden de vragenlijst in. De artsen deelden de mening wat betreft de faciliterende factoren en barrières van de geadapteerde richtlijn. Daarom doorliep ik volgende stappen samen met praktijkopleider Dr. Marleen Thys eind februari 2018. Zij vertegenwoordigde de artsen binnen onze praktijk. Dit deden we tijdens ons wekelijks uitgebreid overleg.

3.3.2.2. Aflijnen van het onderwerp

Uit de resultaten van de peer review kwam duidelijk naar voor dat artsen starten met een bèta-blokker (propranolol) als initiële behandeling. In het algemeen hadden ze geen/zeer beperkte kennis over mogelijke alternatieven indien geen effect met propranolol wordt bereikt of een contra-indicatie aanwezig is. De volgende stappen zullen doorlopen worden aan de hand van de eerste klinische vraag: '*Wat is het effect van anti-epileptica en benzodiazepines in de behandeling van essentiële tremor?'*

3.3.2.3. Beschrijven van de dagdagelijkse praktijk aan de hand van een casus

Aan de hand van de resultaten van de peer review had ik meteen een duidelijk zicht op de algemene tendens van de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor bij huisartsen die geen richtlijn voor handen hebben. Aan de hand van deze tendens werd een fictieve casus opgesteld. De keuze van een fictieve casus was noodzakelijk aangezien zich in de opleidingspraktijk geen patiënt met een nieuwe diagnose van essentiële tremor heeft gepresenteerd. Ook in de eigen opleidingspraktijk werd de behandeling, zoals beschreven in de casus, toegepast voor de geadapteerde richtlijn ter beschikking was.

Fictieve casus aan de hand van resultaten peer review:

Deze casus gaat over een 45-jarige man met een appendectomie in de medische voorgeschiedenis. Hij neemt op het moment van de consultatie geen dagelijkse geneesmiddelen in. Hij rookt niet en drinkt sporadisch een glas alcohol. Hij omschrijft dit gebruik als ongeveer drie eenheden alcohol tijdens het weekend. In zijn familiale voorgeschiedenis valt enkel een grootvader met tremor te vermelden.

Deze man liet vorige week op eigen vraag een nuchtere bloedname uitvoeren in kader van een algemene check-up. Alle resultaten waren volledig normaal (complet formule, ijzer, vitamines, nierfunctie, leverfunctie, schildklierfunctie, nuchtere glycemie, cholesterol).

Consultatie 1	
S (subjectief)	Patiënt komt ter bespreking van zijn laboresultaten. Terloops vermeldt hij dat hij sinds een aantal jaren last heeft van beven van beide onderarmen. Het neemt toe bij stress en dit is vooral tijdens de week op het werk. De klachten zijn beter in het weekend, zeker na het drinken van een zwaar biertje. I: /, C: niet ongerust, wel hinderlijk tijdens het werk, E: kan u hier iets aan doen?
O (objectief)	BD 130/80, 71 bpm, bilateraal symmetrische houdingstremor van beide armen, geen rusttremor. Verder uitgebreid klinisch neurologisch onderzoek is volledig normaal.
E (evaluatie)	sterk vermoeden essentiële tremor
P (planning)	Start propranolol 40mg 1x per dag, op te drijven tot 2x per dag, controle na 3 weken

Consultatie 2	
S (subjectief)	Patiënt komt na 1 week terug op consultatie. De tremor is duidelijk beter met propranolol 40mg 2x per dag. Maar hij heeft last van duizeligheid en voelt zich zwak op de benen sinds hij deze medicatie inneemt. Hij wil graag een ander medicament want hij is toch heel tevreden dat de tremor verminderd is.
O (objectief)	110/60, 58 bpm, nog discreet bilaterale houdingstremor, minder prominent aanwezig. Verder klinisch neurologisch onderzoek volledig normaal.
E (evaluatie)	essentiële tremor
P (planning)	Telefonisch advies vragen aan neuroloog voor alternatief medicamenteuze behandeling voor een patiënt met ET

3.3.2.4. ANALYSEER HET KWALITEITSPROBLEEM

Samen met praktijkopleider Dr. Marleen Thys heb ik bovenstaande fictieve casus opnieuw geëvalueerd aan de hand van de geadapteerde richtlijn. Ook met de hulp van deze richtlijn stootten we op enkele barrières om de casus op een zelfstandige manier te kunnen oplossen. Deze barrières hebben we aan de hand van een visgraatmodel uitgewerkt zoals weergegeven in figuur 1 in de methodologie. Ook de faciliterende factoren van deze richtlijn hebben we uitvoerig besproken.

- Barrières van de geadapteerde richtlijn
    - Arts: Barrières voor de arts voor het gebruik van een richtlijn over de medicamenteuze behandeling van ET zullen hoofzakelijk te maken hebben met de diagnostiek van ET. ET is geen frequente aanmeldingsklacht in de huisartsenpraktijk en het is bovendien een uitsluitingsdiagnose. Dit kan voor diagnostische onzekerheid zorgen indien de arts weinig ervaring heeft met deze klacht. Ook het feit dat ET een persisterende aandoening is, zonder curatieve behandeling, kan voor de arts een barrière zijn om zelf medicatie te starten.
    - Patiënt: De 'ICE' van de patiënt kan een invloed hebben op het beleid van de arts. Een zeer ongeruste patiënt die een dringende behandeling van de tremor wenst, zal mogelijk sneller worden verwezen naar een specialist. De huisarts zal minder geneigd zijn om zelf een medicamenteuze behandeling uit te proberen.
    - Methoden: Oudere artsen zijn vaak minder gekend met *EBMPracticeNet* en het online opzoeken van EBM informatie. In mijn opleidingspraktijk wordt op heden gewerkt met het programma Windoc, waarin het gebruik van e*vidence linker* niet snel en praktisch toe te passen is.
    - Materiaal: De richtlijn vermeldt geen dosissen en contra-indicaties voor het gebruik van anti-epileptica en benzodiazepines in de behandeling van ET.
    - Externe factoren: Er bestaat geen terugbetaling van deze geneesmiddelen voor de indicatie ET.

- Faciliterende factoren van de geadapteerde richtlijn

Eerst en vooral is het belangrijk dat (huis)artsen gemotiveerd zijn om richtlijnen te gebruiken en op te zoeken op *EBMPracticeNet* in het dagelijks praktijkvoeren. Het zal voor artsen makkelijker zijn om de richtlijn te hanteren en een medicamenteuze behandeling zelf op punt te stellen indien de patiënt vrede genomen heeft met de diagnose 'ET' na een duidelijke uitleg door de arts. De patiëntenfolder die beschikbaar is op 'thuisarts.nl' kan hierbij een leidraad vormen. De voordelen van deze geadapteerde richtlijn zijn dat de aanbevelingen kort en bondig zijn en dat de geneesmiddelen beschikbaar zijn in België. Er kan ook vlot doorverwezen worden naar specialisten in bewegingsstoornissen zoals neurologen en geriaters.

3.3.2.5. FORMULEER EEN CONSENSUS

Na de peer review en de probleemanalyse aan de hand van het visgraatmodel, wou ik graag een praktijkconsensus opstellen rond het gebruik van anti-epileptica en benzodiazepines in de behandeling van ET voor mijn opleidingspraktijk. Aangezien ik in de literatuur geen duidelijke richtlijnen vond over de dosissen en titratieschema's van deze geneesmiddelen, contacteerde ik een vierdejaars assistente neurologie per email. Zij deed eerder assistentschap in het ziekenhuis Imelda te Bonheiden, in de buurt van mijn opleidingspraktijk. Heden is zij assistente in UZ Leuven. Ik vroeg haar wat neurologen aanbevelen op gebied van het doseren en titreren van primidon, topiramaat, gabapentine en alprazolam indien er geen effect is van propranolol of indien een contra-indicatie voor propranolol bestaat. Het advies dat zij gaf, is tevens ook hanteerbaar in de huisartsenpraktijk. Ze gaf aan dat neurologen geen alprazolam voorschrijven voor de indicatie ET. Samen met praktijkopleider Dr. Marleen Thys besliste ik om alprazolam 'zo nodig' toch toe te voegen aan de praktijkconsensus. Dit kan worden toegepast bij patiënten die enkel hinder ondervinden in stressvolle situaties en dus geen onderhoudsmedicatie nodig achten. Deze patiënten kunnen een half uur tot een uur voor de stressvolle situatie alprazolam innemen.

PRAKTIJKCONSENSUS

Bij een patiënt met voorkeursdiagnose essentiële tremor:

1. Start propranolol (Inderal) indien geen contra-indicatie

2. Bij nevenwerkingen van propranolol of uitblijvend effect, kunnen volgende therapeutische opties worden overwogen:

- **Primidon** (Mysoline)
  - In België zijn comprimés van 250 mg beschikbaar.
  - Opbouwen over 10 weken:
    - start 25 mg voor het slapen gedurende 1 week
    - wekelijks verhogen met + 25 mg tot een max dosis van 250 mg 1x/dag
  - Medicatie nodig voor opbouw:
    - 3 dozen van 60 co's van 25 mg (magistraal). Er zijn 140 co's nodig voor de opbouw over 10 weken
    - 1 doos van 90 co's van 250 mg (24,5 co nodig voor opbouw)
    - R/ magistrale bereiding Mysoline 25 mg
      Dt/ 60 gelullen
      S/ volgens opbouwschema
  - Nooit plots stoppen. Afbouw van ¼ co per week
- **Topiramaat** (Topamax)
  - Start aan 25 mg per dag
  - Mag wekelijks opgebouwd worden aan + 25 mg
  - Maximale dosis van 50 mg 2x per dag
- **Gabapentine** (Neurontin)
  - Start aan 400 mg per dag
  - Mag wekelijks opgebouwd worden met + 400 mg tot een maximale dosis van 400 mg 3x per dag
- **Alprazolam** (Xanax)
  - Niet als continue behandeling
  - Eventueel zo nodig voor een situatie die als stressvol wordt ervaren

4. DISCUSSIE

Het adapteren van de Duodecim richtlijn 'essentiële tremor' was een zeer interessante en arbeidsintensieve ervaring. In deze thesis werd de adaptatie uitgevoerd aan de hand van de ADAPTE-procedure. *EBMPracticeNet* stelde een vast stappenplan ter beschikking. De verschillende stappen werden volgens een vast stramien doorlopen en zorgvuldig bijgehouden in een gestructureerde matrix. Dit diende enerzijds als transparant overzicht van de verschillende stappen, maar ook als communicatiemiddel met de medewerkers van *EBMPracticeNet* en mijn promotor. Ik leerde dat het maken van richtlijnen en aanbevelingen veel meer omvat dan een eenvoudige samenvatting van de literatuur. Tijdens de procedure ben ik ook wat hinderpalen tegengekomen waarvoor telkens een oplossing werd gezocht samen met Hendrik Dendooven en Prof. Dr. Marc van Nuland. Hendrik Dendooven en ik hadden voor de aanvang van de thesis geen ervaring met deze adaptatieprocedure. Dit gebrek aan ervaring heeft mogelijk tot enkele interpretatiefouten geleid. Anderzijds werden stappen die afzonderlijk werden doorlopen, nadien besproken om tot een gezamenlijk besluit te komen. De verzamelde gegevens in de matrix werden ook opgevolgd door Dr. Nicolas Delvaux en promotor Prof. Dr. Marc Van Nuland. Doordat de resultaten van beide onderzoekers werden gebundeld en kritisch vergeleken, is mijn onderzoek sterker onderbouwd.

4.1.SCREENINGSFASE

Een eerste knelpunt waar Hendrik Dendooven en ik op stootten, was het opstellen van klinische vragen. Hierbij hadden we het gegeven dat ET een uitsluitingsdiagnose is, onderschat. Klinische vragen rond het stellen van de diagnose werden hierdoor geëxcludeerd. We hebben daarom getracht de focus meer te leggen op de differentieel diagnostiek aangezien heel wat andere aandoeningen die tremor kunnen veroorzaken, uitgesloten moeten worden voor er van ET gesproken kan worden. Aangezien de differentieel diagnostiek van tremor zeer breed is, hebben we toegespitst op de ziekte van Parkinson. Enerzijds omdat ZvP een frequente oorzaak is van tremor. Anderzijds omdat dit de meest gekende oorzaak is van tremor. Een beperking van deze thesis is dat er niet wordt gesproken over andere mogelijke oorzaken van tremor die dienen te worden uitgesloten.

Bij de zoektocht naar relevante richtlijnen in nationale en internationale databases maakte ik gebruik van de MeSH-termen 'tremor' en 'essential tremor' voor de eerste klinische vraag en 'Parkinson' voor de tweede klinische vraag. Hierdoor werden zeer veel hits bekomen in de verschillende databases en was het moeilijk om een overzicht te krijgen of alle relevante informatie verzameld was. Vergelijking met de literatuurzoektocht van Hendrik Dendooven leverde dezelfde hits en weerhouden informatie op. Ik deed - ter controle - de literatuurzoektocht opnieuw aan de hand van de inclusie- en exclusiecriteria die we hadden opgesteld (Nederlands en Engels, niet ouder dan 2010, primaire scope). Hierdoor werden minder hits bekomen, maar de weerhouden informatie bleef hetzelfde als in de eerste literatuurzoektocht. Dit was een positieve bekrachtiging. Een meer efficiënte initiële zoekstrategie had zeker tijdswinst opgeleverd. Er dient te worden vermeld dat een update van de NICE richtlijn *'Parkinson's disease in over 20s: diagnosis and management'* uit 2006 reeds in de maak was in 2017. We kregen hiervan reeds een eerste draft doorgestuurd. De aanbevelingen die van toepassing zijn op mijn tweede klinische vraag, werden niet herzien in de NICE update van 2017.

De vijf geselecteerde richtlijnen werden geëvalueerd aan de hand van het AGREE II-instrument. Deze evaluatie gebeurde via een gedetailleerd beschreven proces in de handleiding. Om de subjectiviteit van deze beoordeling te beperken, hebben beide onderzoekers dit proces onafhankelijk doorlopen. Nadien werden de resultaten vergeleken en werd een overeenstemming bereikt. Globaal verschilden de scores van beide onderzoekers minimaal (2 punten of minder). Voor de NHG en de SIGN richtlijn

werd een afzonderlijk algemeen draaiboek teruggevonden voor de beoordeling van de methodologie. Twee richtlijnen werden geëxcludeerd.

Bij het waarderen van de inhoud van de aanbevelingen viel het op dat de Duodecim richtlijn slechts voor één aanbeveling die van toepassing is voor een klinische vraag het niveau van evidentie of graad van aanbeveling aangaf. De literatuur waarop deze aanbeveling is gebaseerd, wijzigde in mei 2017. Het niveau van evidentie veranderde hierdoor van Level C naar Level D. Voor de overige aanbevelingen die van toepassing zijn op mijn klinische vragen, werd in de Duodecim richtlijn geen verdere informatie weergegeven. De richtlijnen *'Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor', Multidisciplinaire richtlijn ZvP* en de SIGN-richtlijn geven allen per aanbeveling het niveau van evidentie en de graad van aanbeveling weer. De SIGN-richtlijn werd uiteindelijk enkel gebruikt als relevante achtergrondliteratuur omdat de aanbeveling van toepassing op de eerste klinische vraag van zeer lage kwaliteit was. De aanbeveling van de tweede klinische vraag was gebaseerd op dezelfde literatuur als de Nederlandse richtlijn. Over deze keuze werd samen met Hendrik Dendooven lang nagedacht en is voor discussie vatbaar.

Vervolgens werden de aanbevelingen gewaardeerd op samenhang. Er werd opeenvolgend gekeken naar de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag, de samenhang van de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd. Ten slotte volgde een evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling. Voor de Duodecim richtlijn was dit moeilijk te beoordelen aangezien de nodige informatie ontbrak. Er werden namelijk geen klinische vragen of zoekstrategie beschreven. In de richtlijn '*Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor'* werd dit voor de verschillende geneesmiddelen duidelijk beschreven in een bijlage. Enkel voor de geneesmiddelen tiagabine en oxcarbazepine werd geen zoekstrategie teruggevonden. Om deze reden werden deze geneesmiddelen niet verder bestudeerd in het adaptatieproces. In de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn ZvP wordt een duidelijke klinische vraag, zoekstrategie en samenvatting van de evidentie weergegeven. De formulering van de aanbevelingen doet echter een sterke aanbeveling vermoeden, doch de evidentie is van zeer lage kwaliteit.

Nadien werden de aanbevelingen gewaardeerd op courantheid. Eerst werd gekeken naar de courantheid van de geselecteerde richtlijnen. De Duodecim richtlijn kreeg een update in mei 2017 en later nog in augustus 2017. De richtlijn *'Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor'* is een update van de richtlijn uit 2005. Voor deze update werd gezocht naar artikels gepubliceerd in de periode 2004 tot 2010. Voor heel wat geneesmiddelen werden geen nieuwe studies gepubliceerd in deze periode en werden de artikels uit de richtlijn van 2005 gebruikt. Deze artikels werden gepubliceerd tussen 1966 en 2004 en zijn mogelijk gedateerd. De Nederlandse richtlijn baseert zicht voor de aanbevelingen van toepassing op mijn klinische vragen op artikels gepubliceerd tussen 1991 en 2002. Vervolgens werd een zoektocht naar recentere informatie uitgevoerd aan de hand van een watervalprocedure. In de database van Cochrane vond ik enkele reviews betreffende de medicamenteuze behandeling van ET. Vervolgens werd gezocht in MEDLINE en vond ik een overzichtsartikel van *BMJ Clinical Evidence* over de behandeling van ET en een systematic review met meta-analyse over de accuraatheid van de klinische diagnose van ZvP. De studies die gebruikt werden in deze artikels kwamen grotendeels overeen met de studies gebruikt in de buitenlandse richtlijnen. Toch waren de inzichten in de studies meer accuraat en toegelicht waardoor ze een nuttige aanvulling waren op de geselecteerde richtlijnen en ze voor kleine aanpassingen in de aanbevelingen zorgden.

Ten slotte werden de aanbevelingen gewaardeerd op toepasbaarheid. Voor de eerste klinische vraag werd het geneesmiddel zonisamide geëxcludeerd aangezien het niet beschikbaar is in België. In maart

2017, tijdens de finalisatie van de thesis, kwam ik tot de ontdekking dat primidon tijdelijk niet beschikbaar is in België. Dit stond niet vermeld op BCFI. Ik contacteerde hiervoor een apotheker met wie ik nauw samenwerk. Zij bevestigde dit, maar had zelf ook geen kennis over de duur van de onbeschikbaarheid. Ook de neuroloog die ik contacteerde was hiervan niet op de hoogte. 'Luminal' werd later ook gewijzigd naar 'Gardenal' aangezien Luminal niet meer beschikbaar is in België. Verder dient te worden vermeld dat er geen terugbetalingscriteria bestaan voor de geneesmiddelen voor de indicatie 'essentiële tremor'. Enkel voor het geneesmiddel gabapentine bestaat een terugbetalingscategorie B. De prijs van de medicamenteuze behandeling moet zeker in acht worden genomen en moet worden besproken met de patiënt. Ten slotte is het belangrijk om mee te delen aan de patiënt dat anti-epileptica en benzodiazepines mogelijk gepaard gaan met heel wat nevenwerkingen. De mogelijke nadelen van de behandeling moeten dus zeker worden overwogen en besproken. De aanbevelingen over de tweede klinische vraag zijn toepasbaar en haalbaar in de Belgische zorgcontext. De *UKPDS Brain Bank Criteria* kunnen door Vlaamse huisartsen worden toegepast. Echter zijn ze niet ideaal in de beginfase van de ZvP aangezien veel criteria pas duidelijk worden in een latere fase van de ziekte of retrospectief. Ze kunnen wel een leidraad vormen bij de klinische diagnose. In België is een vlotte en makkelijke doorverwijzing mogelijk naar specialisten in bewegingsstoornissen.

Als laatste stap in de screeningsfase werd een selectie gemaakt van de aanbevelingen voor verdere adaptatie. De aanbevelingen van de Duodecim richtlijn waren zeer beknopt en niet toegelicht. We kozen voor een mineure adaptatie op basis van de twee geselecteerde buitenlandse richtlijnen en relevante achtergrondliteratuur (SIGN-richtlijn en recente EBM-informatie).

4.2. ADAPTATIEFASE

In de adaptatiefase werd een eerste versie van de richtlijn opgemaakt. Elke onderzoeker deed dit afzonderlijk voor zijn/haar klinische vragen. De adaptatie van de aanbevelingen en het toekennen van de GRADE werden nadien uitvoerig besproken door de twee onderzoekers.

De aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn werden geëvalueerd en vergeleken met de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen en de aanvullende EBM-informatie.

Voor de eerste klinische vraag geldt dat de aanbevelingen uit de buitenlandse richtlijn en de aanvullende informatie niet sterk verschilden van de aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn. De aanbevelingen waren wel duidelijker, meer uitgebreid en sterk toegelicht in vergelijking met de zeer beperkte aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn. Om deze reden werd een mineure adaptatie doorgevoerd. Enerzijds werd de aanbeveling betreffende de medicatie die kan worden overwogen, uitgebreid en meer toegelicht. Anderzijds werd een aanbeveling toegevoegd betreffende geneesmiddelen die eerder niet aangewezen zijn in de medicamenteuze behandeling van ET. In de toelichting worden nevenwerkingen en contra-indicaties van de verschillende geneesmiddelen besproken. Een grote beperking van deze aanbevelingen is het ontbreken van dosissen. Deze worden in de gebruikte literatuur niet beschreven. Ook in BCFI worden geen dosissen vermeld voor de indicatie 'essentiële tremor'.

Voor de tweede klinische vraag somt de Duodecim richtlijn op een zeer beperkte manier twee symptomen van ZvP op zonder onderbouwing. De buitenlandse richtlijn en EBM-informatie reiken voor de klinische diagnose ZvP de *UKPDS Brain Bank criteria* aan. In deze literatuur kwam ook unaniem naar voor dat een patiënt met vermoeden op de ZvP, best wordt doorverwezen naar een specialist in bewegingsstoornissen. Om deze redenen werd de aanbeveling van de Duodecim richtlijn aangepast.

Ten slotte werd aan elke aanbeveling een GRADE toegekend. De bewijskracht van de aanbevelingen bij de eerste klinische vraag zijn van zeer lage kwaliteit omwille van de schaarse gegevens. Bijna alle aanbevelingen kende ik een GRADE C toe, doch enkele een GRADE B. Dit werd rechtgezet na het lezen van het toekennen van een GRADE door *BMJ Clinical Evidence*. De studies werden beoordeeld op kwaliteit, consistentie, directheid en effectgrootte. Hieruit bleek dat alle geneesmiddelen een GRADE 'very low' krijgen. Enkel de aanbeveling rond topiramaat krijgt een GRADE 'low'. Als gevolg kende ik alle geadapteerde aanbevelingen van de eerste klinische vraag een GRADE C toe. Ook voor de aanbevelingen van de tweede klinische vraag geldt een zwakke bewijskracht en dus een GRADE C.

Voor alle aanbevelingen geldt dat het zwakke aanbevelingen "2" zijn omdat de voordelen niet duidelijk opwegen ten opzichte van de nadelen. Enkel de aanbeveling over de doorverwijzing naar een specialist bij vermoeden op de ZvP, is een sterke aanbeveling "1". De artsen uit de peer review waren het eens dat de voordelen de nadelen duidelijk overtreffen. Het advies van andere belanghebbenden zoals patiënten, neurologen, geriaters… zou mogelijk een invloed kunnen hebben op de sterkte van de aanbevelingen.

4.3.IMPLEMENTATIEFASE

De peer review was een eerste toetsing bij toekomstige gebruikers naar de haalbaarheid en toepasbaarheid van de richtlijn in de Vlaamse huisartsenpraktijk. De vragen die werden opgesteld door de onderzoekers hadden eerst en vooral als doel om de huidige aanpak van de huisartsen te bevragen. Vervolgens was ons doel om na te gaan of de geadapteerde richtlijn een verandering teweeg zou brengen in het beleid van de artsen. Ten slotte wilden we graag weten of de artsen de richtlijn haalbaar en toepasbaar vonden in de Vlaamse huisartsenpraktijk. De vragen over de eerste twee aspecten werden door de 48 artsen duidelijk beantwoord. De antwoorden op de vragen van het derde aspect waren iets minder duidelijk omschreven. De meeste artsen vonden de richtlijn hanteerbaar, maar hadden toch een bemerking. In het algemeen kwam het naar voor dat het ontbreken van dosissen bij anti-epileptica en benzodiazepines een grote beperking was van de richtlijn. Deze opmerking had ik reeds in overweging genomen bij het toekennen van een GRADE. Ook het ontbreken van contra-indicaties bij deze geneesmiddelen werd vernoemd. Deze heb ik nadien toegevoegd in de toelichting van de geadapteerde richtlijn op basis van informatie van BCFI. De aanbeveling rond doorverwijzing naar een specialist bij vermoeden van ZvP werd gewijzigd naar een sterke aanbeveling "1".

Ten slotte werd samen met mijn praktijkopleider Dr. Marleen Thys gekozen om een praktijkconsensus te maken rond het gebruik van anti-epileptica en benzodiazepines in de behandeling van ET, indien er een contra-indicatie bestaat of het gewenste effect uitblijft met een bèta-blokker (propranolol). Hiervoor contacteerde ik een assistente neurologie. Zij gaf een duidelijk advies rond het opstarten, titreren en onderhoud van primidon, gabapentine en topiramaat. Zij gaf aan dat in UZ Leuven alprazolam niet wordt voorgesteld als mogelijke behandeling. Samen met Dr. Marleen Thys besloot ik om alprazolam toch op te nemen in de praktijkconsensus voor patiënten die enkel hinder ervaren van ET bij zeldzame stressvolle situaties. In dat geval kan alprazolam zo nodig sporadisch worden gebruikt. Het gegeven dat slechts één neuroloog werd bevraagd voor het opstellen van de praktijkconsensus is een zwakte van de implementatiefase. Anderzijds wist ik reeds uit de weerhouden richtlijnen en EBM-informatie welke geneesmiddelen in aanmerking kwamen voor de behandeling van ET. De instructies van deze neuroloog rond het opstarten en titreren van deze geneesmiddelen waren overzichtelijk en bruikbaar in de huisartsenpraktijk.

5. BESLUIT

De Duodecim richtlijn ‘essentiële tremor’ werd door twee onderzoekers geadapteerd en getoetst aan de Belgische zorgcontext. In totaal werden vier klinische vragen opgesteld. Deze vragen zijn gericht op de medicamenteuze behandeling van ET en de differentieel diagnose met de ziekte van Parkinson. Na het doorlopen van de ADAPTE-procedure werd besloten tot een mineure adaptatie van de huidige Duodecim richtlijn. Het betreft hoofdzakelijk een uitbreiding en toelichting van de huidige aanbevelingen. Echter blijven de aanbevelingen gebaseerd op zwakke evidentie, waardoor verder onderzoek meer inzichten zou kunnen brengen. Het toevoegen van dosissen bij de aanbevelingen van de medicamenteuze behandeling met anti-epileptica en benzodiazepines zou een grote meerwaarde geven. Na goedkeuring door de leescommissie van *EBMPracticeNet* zal deze geadapteerde richtlijn ter beschikking worden gesteld.

6. FINALE RICHTLIJN

Wijzigingen ten opzichte van de eerste geadapteerde versie worden in cursief weergegeven.

6.1. DOELSTELLING

Een op wetenschap gebaseerde richtlijn bieden over de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor en de klinische differentieel diagnose met de ziekte van Parkinson.

6.2. DOELGROEP VOOR DE RICHTLIJN

Artsen van de eerste lijn en neurologen.

6.3. PATIËNTENPOPULATIE

Volwassen patiënten met tremor waarbij de diagnose 'essentiële tremor' reeds werd gesteld, of waarbij deze diagnose wordt overwogen.

6.4. KLINISCHE VRAGEN

Klinische vraag 1: Wat is het effect van anti-epileptica en benzodiazepines in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?

Klinische vraag 2: Bij welke aanvullende klinische kenmerken bij een patiënt met tremor moet men denken aan de ziekte van Parkinson?

6.5. KERNBOODSCHAP

1. Klinische vraag 1
    a. Overweeg het toedienen van topiramaat (Topamax), primidon (Mysoline) of gabapentine (Neurontin) in monotherapie voor het reduceren van essentiële tremor van de handen. Hierbij moet rekening worden gehouden met de potentiële nevenwerkingen. (Grade 2C)
    b. Overweeg het toedienen van alprazolam (Xanax) bij patiënten met essentiële tremor van de handen zo nodig. Er dient rekening te worden gehouden met nevenwerkingen en het risico op afhankelijkheid. (Grade 2C)
    c. Het is eerder niet aangewezen om bij patiënten met essentiële tremor van de handen levetiracetam (Keppra), fenobarbital *(Gardenal),* pregabaline (Lyrica) of clonazepam (Rivotril) toe te dienen. (Grade 2C)
2. Klinische vraag 2
    a. Voor de klinische diagnose ziekte van Parkinson (ZvP), bij een patiënt met verdenking op de ziekte, kunnen artsen zonder expertise in bewegingsstoornissen de *UK Parkinson's Disease Society (UKPDS) Brain Bank Criteria* gebruiken (tabel 1). (Grade 2C)
    b. Het is aangewezen dat de diagnose ZvP wordt gesteld of bevestigd door een specialist met expertise in de differentiële diagnostiek en behandeling van de ZvP*. (Grade 1C)*

6.6. TOELICHTING TOT DE AANBEVELING

1. Klinische vraag 1
    a. Topiramaat: Patiënten die worden behandeld met topiramaat ondervinden een verbetering van functionele hinder door tremor, maar hebben een grotere kans om vroegtijdig met de medicatie te stoppen ten opzichte van placebo. Men moet rekening houden met nevenwerkingen zoals paresthesieën, gewichtsverlies, verminderde eetlust en geheugenstoornissen. *Zwangerschap is een contra-indicatie voor het gebruik van topiramaat.*

Primidon: Primidon is mogelijk effectiever in reductie van essentiële tremor dan placebo. Primidon kan onder meer gepaard gaan met depressie, veranderingen in cognitie en gedrag, nausea, ataxie en duizeligheid. Deze nevenwerkingen komen meer voor bij initiatie van de therapie. *Contra-indicaties voor het gebruik van primidon zijn acute intermittente porfyrie en hypersensitiviteit of allergie voor fenobarbital.*
Gabapentine: Gabapentine kan mogelijk een effect hebben op de ernst van essentiële tremor, maar dit effect kan niet duidelijk worden aangetoond. Daarom wordt het geneesmiddel best voorbehouden voor patiënten met therapieresistente essentiële tremor of patiënten met contra-indicaties voor andere medicamenteuze opties. Moeheid, nausea, duizeligheid en verminderd libido worden beschreven als mogelijke nevenwerkingen. *Er worden geen absolute contra-indicaties vermeld.*

b. Alprazolam: Er kan geen indicatie worden aangetoond voor het gebruik van alprazolam voor de behandeling van essentiële tremor op lange termijn. Dit komt enerzijds door de korte halfwaardetijd en anderzijds door het optreden van afhankelijkheid. Alprazolam kan zo nodig gebruikt worden een half uur tot een uur voor een stressvolle situatie die de tremor doet toenemen. Er zijn geen studies gerapporteerd die de nevenwerkingen bestuderen bij patiënten met essentiële tremor. In het algemeen kunnen afhankelijkheid, sedatie en veranderingen van gedrag en cognitie voorkomen bij inname van alprazolam. *Contra-indicaties zijn myasthenia gravis, ernstige respiratoire insufficiëntie, slaapapnoe syndroom, ernstige leverinsufficiëntie en leeftijd onder zes jaar.*

c. Levetiracetam: Het effect van levetiracetam ten opzichte van placebo kan niet worden aangetoond. Nevenwerkingen die in studies worden gerapporteerd, zijn toename van tremor, een depressief gevoel en evenwichtsstoornissen. *Er worden geen absolute contra-indicaties vermeld.*
Fenobarbital: Het effect van fenobarbital op korte termijn kan niet worden aangetoond. Het gebruik van fenobarbital kan gepaard gaan met depressie en veranderingen in cognitie en gedrag. *Contra-indicaties zijn porfyrie, ernstige ademhalingsinsufficiëntie, antecedenten van overgevoeligheid voor barbituraten of voor één van de excipiëntia en ernstige insufficiëntie van de nieren en de lever.*
Pregabaline: Het effect van pregabaline kan niet worden aangetoond. Drop-outs omwille van duizeligheid en malaise worden gerapporteerd. *Er worden geen absolute contra-indicaties vermeld.*
Clonazepam: De resultaten van studies die het effect van clonazepam op ET onderzoeken, zijn tegenstrijdig en hebben een lage bewijskracht. Algemeen kan het gebruik van benzodiazepines gepaard gaan met afhankelijkheid, sedatie en veranderingen in cognitie en gedrag. *Contra-indicaties zijn ernstige ademhalingsinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie, myasthenia gravis en acuut gesloten-hoekglaucoom.*

2. Klinische vraag 2
    a. Twee studies bestuderen de accuraatheid van de klinische diagnose ZvP gesteld aan de hand van de *UKPDS Brain Bank Criteria* vergeleken met de pathologische diagnose als gouden standaard. Uit deze studies blijkt dat de gepoolde accuraatheid van de klinische diagnose aan de hand van de *UKPDS Brain Bank Criteria* 82,7% is. Hierbij dient

te worden vermeld dat de criteria retrospectief werden toegepast. Het gebruik van de criteria zou meer accuraat zijn dan de klinische diagnose door specialisten met weinig ervaring zoals algemene neurologen, geriaters en huisartsen (73,8%). De specificiteit van de *UKPDS Brain Bank Criteria* is echter laag met veel vals positieven tot gevolg.
De accuraatheid van de diagnose ziekte van Parkinson (ZvP), gesteld met de *UKPDS Brain Bank Criteria,* neemt toe met de progressie van de ziekte. Dit komt omdat de criteria gebruik maken van een diagnostische procedure in drie stappen die hoofdzakelijk gebaseerd zijn op symptomen en tekens die zich pas in latere stadia van de ziekte presenteren en dus een zekere follow up vereisen.

b. Er zijn aanwijzingen dat de diagnose ZvP door een in bewegingsstoornissen gespecialiseerde neuroloog of geriater vaker accuraat wordt gesteld, vergeleken met een huisarts. Wanneer de diagnostiek door specialisten en andere artsen vergeleken wordt met pathologische diagnose als gouden standaard blijkt dat de accuraatheid van de klinische diagnose door artsen zonder expertise in bewegingsstoornissen gemiddeld 73,8% is. Daarentegen is de accuraatheid van de initiële klinische diagnose door een expert in bewegingsstoornissen 79,6% en neemt deze toe na een adequate follow-up tot 83,9%.

Stap 1. Het diagnosticeren van de ZvP
Bradykinesie + 1 van de volgende symptomen:
• rigiditeit
• rusttremor (4-6 Hz)
• posturele instabiliteit (niet gerelateerd aan primair visuele, cerebellaire, vestibulaire of proprioceptieve stoornissen)

Stap 2. Exclusiecriteria voor de diagnose ZvP
Voorgeschiedenis van:
• meerdere beroertes met een stapsgewijze progressie
• meerdere hoofdtrauma's
• antipsychotica of dopaminedepleterende medicijnen
• definitieve encefalitis of oculogyre crisis, niet medicamenteus geïnduceerd
• meer dan één aangedaan familielid
• blijvende remissie
• negatieve respons op hoge dosis levodopa (als malabsorptie is uitgesloten)
• strikt unilateraal symptomen na drie jaar ziekte
• andere neurologische symptomen: supranucleaire blikparese, cerebellaire symptomen, vroege ernstige autonome stoornissen, voetzoolreflex volgens Babinski, vroege ernstige dementie met taalproblemen, geheugenstoornissen of apraxie
• blootstelling aan een bekend neurotoxine
• op beeldvorming aanwijzingen voor een hersentumor of communicerende hydrocefalus

Stap 3. Ondersteunende criteria voor de ZvP
Drie of meer criteria zijn vereist voor de diagnose ZvP in combinatie met stap 1:
• unilateraal begin
• aanwezigheid van rusttremor
• progressieve aandoening
• blijvend asymmetrisch beeld ten nadele van de kant waar de ziekte begon
• uitstekende respons op levodopa
• ernstige levodopa-geïnduceerde chorea
• levodoparespons gedurende minimaal vijf jaar
• klinisch beloop van minimaal 10 jaar-

Tabel 1: UKPDS Brain Bank Criteria

6.7. BASIS VOOR DE AANBEVELING

Klinische vraag 1: **Wat is het effect van anti-epileptica en benzodiazepines in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?**

a. Overweeg het toedienen van topiramaat (Topamax), primidon (Mysoline) of gabapentine (Neurontin) in monotherapie voor het reduceren van essentiële tremor van de handen. Hierbij moet rekening worden gehouden met de potentiële nevenwerkingen. (Grade 2C)

De aanbeveling over topiramaat werd overgenomen uit de Duodecim richtlijn update van mei 2017 en is gebaseerd op een Cochrane review van Bruno et al. (2017). De Cochrane review baseerde zich op de bronnen *[Carrasco Vargas et al, 2011; Connor et al, 2008; Ondo et al, 2006]*. Deze aanbeveling wordt bevestigd door de richtlijn '*Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor'* van Zesiewicz et al. (2011) en is gebaseerd op dezelfde bronnen *[Ondo et al, 2006; Connor et al, 2008]*. Ook het overzichtsartikel van *BMJ Clinical Evidence* (2015) geeft een gelijkaardige aanbeveling en is gebaseerd op de bronnen *[Connor et al, 2008; Frima et al, 2006; Ondo et al, 2006]*. De toelichting tot deze aanbeveling is gebaseerd op de Cochrane review, het artikel van *BMJ Clinical Evidence* en BCFI.

Primidon wordt niet vermeld in de Duodecim richtlijn. De aanbeveling over primidon is gebaseerd op de richtlijn '*Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor'* van Zesiewicz et al. (2011). In de richtlijn van 2011 werden de bronnen *[O'Suilleabhain et al, 2002; Serrano-Duenas, 2003]* van de richtlijn uit 2005 overgenomen aangezien geen recentere studies uit de periode 2004-2010 werden weerhouden. Het overzichtsartikel van *BMJ Clinical Evidence* (2015) baseert zicht op drie studies *[Findley et al, 1985; Gunal et al, 2000; Sasso et al, 1988]* en bevestigt dat primidon tremor van de handen kan verbeteren. De toelichting tot deze aanbeveling is gebaseerd op het artikel van *BMJ Clinical Evidence* (2015) en BCFI.

Gabapentine wordt in de Duodecim richtlijn aangeraden voor geselecteerde patiënten. Dit wordt niet verder omschreven. Bij de bronvermelding worden drie artikels *[Fasano et al, 2015; Lorenz et al, 2007; Zeuner et al, 2012]* vermeld. De aanbeveling wordt behouden, maar wordt verduidelijkt op basis van de richtlijn '*Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor'* van Zesiewicz et al. (2011) die zich baseerde op een kleinschalige studie van Gironeil et al (1999). Het artikel van *BMJ Clinical Evidence* (2015) baseert zicht op drie studies *[Gironeil et al, 1999; Ondo et al, 2000; Palwa et al, 1998;]* en geeft aan dat het effect van gabapentine op essentiële tremor onduidelijk blijft, maar kan worden gebruikt bij patiënten die geen effect ondervinden van andere medicamenteuze behandelingen of wanneer er een contra-indicatie bestaat voor andere medicamenteuze opties. De toelichting van deze aanbeveling is gebaseerd op *BMJ Clinical Evidence* en BCFI.

b. Overweeg het toedienen van alprazolam (Xanax) bij patiënten met essentiële tremor van de handen zo nodig. Er dient rekening te worden gehouden met nevenwerkingen en het risico op afhankelijkheid. (Grade 2C)

De Duodecim richtlijn vermeldt dat bij bepaalde patiënten benzodiazepines kunnen worden gebruikt in de behandeling van essentiële tremor. Dit wordt niet nader omschreven. Bij de bronvermelding worden drie artikels beschreven *[Fasano et al, 2015; Lorenz et al, 2007; Zeuner et al, 2012]*. De richtlijn '*Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor'* van Zesiewicz et al. (2011) zegt dat alprazolam mogelijk effectief is in de behandeling van essentiële tremor, maar dat de kans op afhankelijkheid in acht moet worden genomen. Men baseert zich op de artikels *[Gunal et al, 2000; Huber et al, 1988]* van de richtlijn uit 2005, aangezien geen recente studies weerhouden werden in de update van 2011. De Cochrane review (2015) baseert zich op het artikel van Huber et al. (1988) en besluit dat de beschikbare evidentie te zwak is om de effectiviteit en veiligheid van alprazolam in de behandeling

van patiënten met ET aan te tonen. *BMJ Clinical Evidence* (2015) baseert zich op dezelfde twee studies als de guideline update van 2011. Ze besluiten dat alprazolam niet kan worden gebruikt voor een behandeling op lange termijn. Het kan eventueel 'zo nodig' worden gebruikt voorafgaand aan een stressvolle gebeurtenis. De aanbeveling is hoofdzakelijk gebaseerd op dit besluit. De toelichting tot de aanbeveling is gebaseerd op de Cochrane review, *BMJ Clinical Evidence* en BCFI.

c. Het is eerder niet aangewezen om bij patiënten met essentiële tremor van de handen levetiracetam (Keppra), fenobarbital (Gardenal), pregabaline (Lyrica) of clonazepam (Rivotril) toe te dienen. (Grade 2C)

Levetiracetam wordt niet vermeld in de Duodecim richtlijn. De richtlijn '*Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor'* van Zesiewicz et al. (2011) raadt het gebruik van levetiracetam af en baseert zich hiervoor op twee bronnen *[Elbe et al, 2007; Handforth et al, 2004]*. *BMJ Clinical Evidence* gebruikt dezelfde twee bronnen en kan geen uitspraak doen over het effect van levetiracetam bij essentiële tremor aangezien de studies vroegtijdig werden stopgezet.

Fenobarbital wordt niet vermeld in de Duodecim richtlijn. De richtlijn '*Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor'* van Zesiewicz et al. (2011) vindt te weinig bewijskracht om het effect van fenobarbital te kunnen aantonen. Dit is gebaseerd op twee bronnen *[Baruzzi et al, 1983; Sasso et al, 1988]* uit de richtlijn van 2005. *BMJ Clinical Evidence* baseert zich op dezelfde artikels en een bijkomend artikel van Findley et al (1985). Ook hier heeft men te weinig bewijskracht om een uitspraak te doen over de effectiviteit van levetiracetam. De toelichting tot deze aanbeveling is gebaseerd op *BMJ Clinical Evidence* en BCFI.

Pregabaline wordt niet vermeld in de Duodecim richtlijn. De richtlijn '*Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor'* van Zesiewicz et al. (2011) vindt te weinig bewijskracht om het effect van pregabaline aan te tonen en baseert zich hiervoor op twee bronnen *[Ferrara et al, 2009; Zesiewicz et al, 2007]*. Een Cochrane review (2016) bevestigt dit op basis van het artikel van Zesiewicz et al (2007). De toelichting is gebaseerd op de Cochrane review en BCFI.

In de Duodecim richtlijn worden benzodiazepines bij geselecteerde patiënten aangeraden, zoals eerder vermeld bij 'alprazolam'. In de richtlijn '*Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor'* van Zesiewicz et al. (2011) wordt vermeld dat clonazepam mogelijk effectief kan zijn in de behandeling van tremor van de armen in kader van essentiële tremor. Men baseerde zich hiervoor op twee bronnen *[Biary et al, 1987; Thompson et al, 1984]* uit de richtlijn van 2005. *BMJ Clinical Evidence* baseerde zich ook op het artikel van Thompsom et al (1984) en besluit dat de studie geen significant verschil aantoont in de ernst van tremor wanneer men clonazepam vergelijkt met placebo. De studie was te klein (n=15) om belangrijke klinische verschillen te kunnen detecteren. De aanbeveling en toelichting zijn hierop gebaseerd. Ook BCFI werd gebruikt voor het opstellen van de toelichting.

Klinische vraag 2: **Bij welke aanvullende klinische kenmerken bij een patiënt met tremor moet men denken aan de ziekte van Parkinson?**

1. Voor de klinische diagnose ziekte van Parkinson (ZvP), bij een patiënt met verdenking op de ziekte, kunnen artsen zonder expertise in bewegingsstoornissen de *UK Parkinson's Disease Society (UKPDS) Brain Bank Criteria* gebruiken (tabel 1). (Grade 2C)

De Duodecim richtlijn vermeldt enkel hypokinesie en rigiditeit als symptomen van ZvP. Er worden verder geen criteria vermeld. Bij de bronvermelding worden drie artikels beschreven *[Fasano et al, 2015; Lorenz et al, 2007; Zeuner et al, 2012]*. De Nederlandse Multidisciplinaire richtlijn: ziekte van Parkinson (2010) raadt aan om in kader van de klinische diagnose ZvP bij elke patiënt met verdenking op de ZvP,

de *UKPDS Brain Bank Criteria* te gebruiken en baseert zich hiervoor op drie bronnen *[Hughes et al, 1992; Hughes et al, 2002; Rajput et al, 1991]*. Enkel de studie van Hughes et al (1992) vergelijkt de *UKPDS Brain Bank Criteria* met de post-mortem diagnose. De SIGN richtlijn *'Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease'* (2010) geeft aan dat niet louter de criteria moeten worden gebruikt voor de klinische diagnose ZvP, maar dat artsen er rekening mee zouden moeten houden bij het stellen van de diagnose. De SIGN richtlijn baseert zich hiervoor op een studie van Hughes et al (2001). Een recente systematic review met meta-analyse *'Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease'* (2016) gebruikte de studies van Hughes et al (1992) en Hughes et al (2001) voor de vergelijking van de *UKPDS Brain Bank Criteria* met post-mortem diagnose. Zo wordt een gepoolde accuraatheid van 82,7%, een sensitiviteit van 90,8% en een specificiteit van 34% bekomen. Met deze resultaten wordt in de aanbeveling gesuggereerd dat artsen met weinig ervaring in de klinische diagnose ZvP de criteria kunnen hanteren. De review geeft ook aan dat de criteria niet geschikt zijn om ZvP te diagnosticeren in de beginstadia en baseert zicht hiervoor op vier bronnen *[Alves et al, 2009; Gaenslen et al, 2008; Linder et al, 2010; Winter et al, 2010]*.

2. **Het is aangewezen dat de diagnose ZvP wordt gesteld of bevestigd door een specialist met expertise in de differentiële diagnostiek en behandeling van de ZvP. (Grade 1C)**

Dit wordt niet besproken in de Duodecim richtlijn. De Nederlandse Multidisciplinaire richtlijn: ziekte van Parkinson (2010) geeft aan dat de diagnose ZvP dient te worden gesteld door een specialist met expertise in differentiële diagnostiek en behandeling van de ZvP en baseert zich hiervoor op vier bronnen *[Jankovic et al, 2000; Lees et al, 2001; Meara et al, 1999; Schrag et al, 2002]*. De SIGN richtlijn *'Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease'* (2010) zegt ook dat patiënten met vermoeden op ZvP onbehandeld naar een specialist in bewegingsstoornissen moet worden doorverwezen. Dit is tevens gebaseerd op de artikels van Schrag et al (2002) en Meara et al (1999). De recente systematic review met meta-analyse *'Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease'* (2016) gebruikt studies die de vergelijking maken van de initiële diagnose door niet-experts, initiële diagnose door experts en de gereviseerde diagnose door experts na adequate follow-up met de post-mortem diagnose. De sensitiviteit van de klinische diagnose door niet-experts is hoger, maar de specificiteit en accuraatheid zijn hoger indien de diagnose gesteld wordt door een expert.

6.8. PEER REVIEW PROCES

De geadapteerde richtlijn werd gepresenteerd in twee seminariegroepen en twee LOK-groepen. Er werd aan de artsen feedback gevraagd over de duidelijkheid van de inhoud en de toepasbaarheid van de richtlijn in de Vlaamse huisartsenpraktijk. Dit gebeurde aan de hand van een vragenlijst na presentatie van de richtlijn. Alle opmerkingen werden door de onderzoekers opgelijst in een apart document en indien mogelijk verwerkt in de geadapteerde richtlijn.

6.9. PLANNING VOOR UPDATE

Bij nieuwe belangrijke evidentie en vijfjaarlijks.

6.10. REFERENTIES VAN DE RICHTLIJN

- Zesiewicz TA, Kuo S-H. Essential tremor. BMJ Clinical evidence. 2015, Vol. 2015;12: 1206.
- Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G. Alprazolam for essential tremor. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No.: CD009681. DOI: 10.1002/14651858.CD009681.pub2.
- Fasano A, Deuschl G. Therapeutic advances in tremor. Movement Disorders 2015, Vol 30, No. 11.
- EBM Guidelines. Essential tremor. 2017. Article ID: ebm00797 (036.048) via http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home

- Zesiewicz TA, Elbe RJ, Louis ED. Evindece-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005 Jun 28, 64(12): 2008-20.
- Bloem BR, Van Laar T, Keus SHJ, De Beer H, Poot E, Aarden W, Munneke M, namens de Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2006-2010. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. Alphen aan de Rijn: Van Zuiden Communications, 2010.
- SIGN. Diagnosis and pharmacological management of Parkin son's disease. A national clinical guideline. Januari 2010 via http://www.sign.ac.uk/assets/sign113.pdf
- Lorenz D, Deuschl G. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. Curr Opin Neurol 2007 Aug, 20(4): 447-52.
- Zeuner KE, Deuschl G. An update on tremors. Curr Opin Neurol 2012, 25(4): 475-82.
- Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G. Topiramate for essential tremor. Cochrane Database Syst Rev 2017, 4():CD009683.
- O'Suilleabhain P, Dewey RB. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. Mov Disord 2002, 17: 383-386
- Serrano-Duenas M. Use of primidone in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. Double-blinded comparative study with one-year follow-up. Parkinsonism Relat Disord 2003, 10: 29-33.
- Gunal DI, Afsar N, Bekiroglu N, et al. New alternative agents in essential tremor therapy: double-blinded placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. Neurol Sci 2000, 21: 315-317.
- Huber SJ. Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. Neurology 1988, 38: 241-243.
- Gironeil A, Kulisevsky J, Barbonoj M, et al. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. Arch Neurol 1999, 56: 475-80.
- Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, et al. Topiramate Essential Tremor Study Investigators. Topiramate in essential tremor: a double-blinded, placebo-controlled trial. Neurology 2006, 66: 672-677.
- Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blinded, placebo-controlled, crossover trials. Clin Neuropharmocol 2008, 31: 97-103.
- Biary N, Koller W. Kinetic predominant essential tremor: succesful treatment with clonazepam. Neurology 1987, 37: 471-474
- Thompson C, Lang A, Parkes JD, et al. A double-blinded trial of clonazepam in benign essential tremor. Clin Neuropharmacol 1984, 7: 83-88.
- Elble EJ, Lyins KE, Pahwa R. Levetiracetam is not effective for essential tremor. Clin Neuropharmacol 2007, 30: 350-356.
- Handforth A, M artin FC. Pilor efficacy and tolerability: a randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam for essential tremor. Mov Disord 2004, 19: 1215-1221.
- Ondo W, Hunter C, Vuong KD, et al. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blinded, placebo-controlled trial. Mov Disord 2000, 15: 678-682.
- Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, et al. Double-blinded, controlled trial of gabapentin in essential tremor. Mov Disord 1998, 13: 465-467.
- Baruzzi A, Procaccianti G, Gurgor N, et al. Phenobarbital and propranolol in essential tremor: double-blinded controlled clinical trial. Neurology 1983, 33: 296-300.
- Sasso E, Perucca E, Calzetti S. Double-blinded comparison of primidone and phenobarbital in essential tremor. Neurology 1988, 38: 808-810.
- Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA, et al. A pilot, doucle-blind, placebo-controlled trial of pregabalin (Lyrica) in the treatment of essential tremor. Mov Disord 2007, 22: 1660-1663.
- Ferrara JM, Kenney C, Davidson AL, et al. Efficacy and tolerability of pregabalin in essential tremor: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Neurol Sci 2009, 285: 195-197.
- Morita S, Miwa H, Kondo T. effect of zonisamide on essential tremor: a pilot crossover study in comparison with arotinolol. Parkinsonism Relat Disord 200, 11: 101-103.
- Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA. A double-blinded placebo-controlled trial of zonisamide (Zonegran) in the treatment of essential tremor. Mov Disord 2006, 22: 279-282.

- Handforth A, Martin FC, Kang GA, et al. Zonisamide for essential tremor: an evaluator-blinded study. Mov Disord 2009, 24: 437-440.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992, 55(3): 181-4.
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, et al. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. Brain. 2002, 125: 861-70.
- Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism—a prospective study. Can J Neurol Sci. 1991, 18(3): 275-8.
- Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, et al. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Groep. Arch Neurol. 2000, 57(3): 369-72.
- Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, et al. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-nove PD: a randomized trial. Neurology. 2001, 57(9): 1687-94.
- Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. Age ageing. 1999, 28(2): 99-102.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002, 73(5): 529-34.
- Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Neurology, 2016, vol86(6): 566-576.
- Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G, et al. Pregabalin for essential tremor. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD009682. DOI: 10.1002/14651858.CD009682.pub2.
- Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G, et al. Zonisamide for essential tremor. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD009684. DOI: 10.1002/14651858.CD009684.
- Findley LJ, Cleeves L, Calzetti S. Primidone in essential tremor of the hands and head: a double-blind controlled clinical study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985, 48: 911-915.
- Frima N, Grünewald RA. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of topiramate in essential tremor. Clin Neuropharmacol 2006, 29: 94–96.
- Findley LJ, Cleeves L. Phenobarbitone in essential tremor. Neurology 1985, 35: 1784–1787.
- Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. Neurology 2001, 57(8): 1497-9.
- Alves G, Müller B, Herlofson K, et al. Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009, 80: 851-857.
- Linder J, Stenlund H, Forsgren L. Incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in northern Sweden: apopulation-based study. Mov Disord 2010, 25: 341-348.
- Winter Y, Bezdolnyy Y, Katunina E, et al. Incidence of Parkinson's disease and atypical parkinsonism: Russian population-based study. Mov Disord 2010, 25: 349-356.
- Gaenslen A, Unmuth B, Goday J, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. Lancet Neurol 2008, 7: 417-424.
- BCFI. Bijsluiters van primidon, topiramaat, gabapentine, alprazolam, levetiracetam, pregabaline, clonazepam. (Laatst geraadpleegd op 1/4/2018 via bijsluiters.fagg-afmps.be)

6.11. LIJST VAN AUTEURS EN BELANGENVERMENGING

De auteurs van deze adaptatie van een Duodecim richtlijn zijn Dr. Lore Steenwegen en Dr. Hendrik Dendooven. Er is geen sprake van sponsoring of belangenvermenging. Deze richtlijn werd geschreven in kader van een Master na Master-opleiding tot huisarts.

REFERENTIES VAN DE THESIS

1. The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0.
2. Zesiewicz TA, Kuo S-H. Essential tremor. BMJ Clinical evidence. 2015, Vol. 2015;12: 1206.
3. Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G. Alprazolam for essential tremor. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No.: CD009681. DOI: 10.1002/14651858.CD009681.pub2.
4. Fasano A, Deuschl G. Therapeutic advances in tremor. Movement Disorders 2015, Vol 30, No. 11.
5. BCFI. Tremor van medicamenteuze oorsprong. Folia Pharmacotherapeutica januari 2018, geraadpleegd via www.bcfi.be/nl/articles/2827?folia=2820&matches=tremor%7Crusttremor (laatst geraadpleegd op 12/1/2018)
6. EBM Guidelines. Tremor. 2016. Article ID: ebm00744 (036.007) via http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home
7. EBM Guidelines. Essential tremor. 2017. Article ID: ebm00797 (036.048) via http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home
8. Delvaux N VdVS, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M. Adaptatie Duodecim Richtlijnen: Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. Okt 2016;versie 5.
9. Brouwers M.C. ea. AGREE II: Instrument voor beoordeling van richtlijnen http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Dutch.pdf2009 (laatst geraadpleegd op 11/12/2017)
10. Zesiewicz TA, Elbe RJ, Louis ED. Evindece-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005 Jun 28, 64(12): 2008-20.
11. NHG-standaard Ziekte van Parkinson. Draijer LW, Eizenga WH, Sluiter A. Huisarts Wet 2011, 54(7): 380-392.
12. Bloem BR, Van Laar T, Keus SHJ, De Beer H, Poot E, Aarden W, Munneke M, namens de Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2006-2010. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. Alphen aan de Rijn: Van Zuiden Communications, 2010.
13. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013 Jan, 20(1): 16-34.
14. SIGN. Diagnosis and pharmacological management of Parkin son's disease. A national clinical guideline. Januari 2010 via http://www.sign.ac.uk/assets/sign113.pdf
15. Lorenz D, Deuschl G. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. Curr Opin Neurol 2007 Aug, 20(4): 447-52.
16. Zeuner KE, Deuschl G. An update on tremors. Curr Opin Neurol 2012, 25(4): 475-82.
17. Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G. Topiramate for essential tremor. Cochrane Database Syst Rev 2017, 4():CD009683.
18. O'Suilleabhain P, Dewey RB. Randomized trial comparing primidone initiation schedules for treating essential tremor. Mov Disord 2002, 17: 383-386
19. Serrano-Duenas M. Use of primidone in low doses (250 mg/day) versus high doses (750 mg/day) in the management of essential tremor. Double-blinded comparative study with one-year follow-up. Parkinsonism Relat Disord 2003, 10: 29-33.
20. Gunal DI, Afsar N, Bekiroglu N, et al. New alternative agents in essential tremor therapy: double-blinded placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. Neurol Sci 2000, 21: 315-317.
21. Huber SJ. Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. Neurology 1988, 38: 241-243.

22. Gironeil A, Kulisevsky J, Barbonoj M, et al. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. Arch Neurol 1999, 56: 475-80.
23. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, et al. Topiramate Essential Tremor Study Investigators. Topiramate in essential tremor: a double-blinded, placebo-controlled trial. Neurology 2006, 66: 672-677.
24. Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blinded, placebo-controlled, crossover trials. Clin Neuropharmocol 2008, 31: 97-103.
25. Biary N, Koller W. Kinetic predominant essential tremor: succesful treatment with clonazepam. Neurology 1987, 37: 471-474
26. Thompson C, Lang A, Parkes JD, et al. A double-blinded trial of clonazepam in benign essential tremor. Clin Neuropharmacol 1984, 7: 83-88.
27. Elble EJ, Lyins KE, Pahwa R. Levetiracetam is not effective for essential tremor. Clin Neuropharmacol 2007, 30: 350-356.
28. Handforth A, M artin FC. Pilor efficacy and tolerability: a randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam for essential tremor. Mov Disord 2004, 19: 1215-1221.
29. Ondo W, Hunter C, Vuong KD, et al. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blinded, placebo-controlled trial. Mov Disord 2000, 15: 678-682.
30. Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, et al. Double-blinded, controlled trial of gabapentin in essential tremor. Mov Disord 1998, 13: 465-467.
31. Baruzzi A, Procaccianti G, Gurgor N, et al. Phenobarbital and propranolol in essential tremor: double-blinded controlled clinical trial. Neurology 1983, 33: 296-300.
32. Sasso E, Perucca E, Calzetti S. Double-blinded comparison of primidone and phenobarbital in essential tremor. Neurology 1988, 38: 808-810.
33. Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA, et al. A pilot, doucle-blind, placebo-controlled trial of pregabalin (Lyrica) in the treatment of essential tremor. Mov Disord 2007, 22: 1660-1663.
34. Ferrara JM, Kenney C, Davidson AL, et al. Efficacy and tolerability of pregabalin in essential tremor: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Neurol Sci 2009, 285: 195-197.
35. Morita S, Miwa H, Kondo T. effect of zonisamide on essential tremor: a pilot crossover study in comparison with arotinolol. Parkinsonism Relat Disord 200, 11: 101-103.
36. Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA. A double-blinded placebo-controlled trial of zonisamide (Zonegran) in the treatment of essential tremor. Mov Disord 2006, 22: 279-282.
37. Handforth A, Martin FC, Kang GA, et al. Zonisamide for essential tremor: an evaluator-blinded study. Mov Disord 2009, 24: 437-440.
38. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992, 55(3): 181-4.
39. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, et al. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. Brain. 2002, 125: 861-70.
40. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism—a prospective study. Can J Neurol Sci. 1991, 18(3): 275-8.
41. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, et al. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Groep. Arch Neurol. 2000, 57(3): 369-72.
42. Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, et al. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-nove PD: a randomized trial. Neurology. 2001, 57(9): 1687-94.
43. Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. Age ageing. 1999, 28(2): 99-102.
44. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002, 73(5): 529-34.
45. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Neurology, 2016, vol86(6): 566-576.

46. Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G, et al. Pregabalin for essential tremor. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD009682. DOI: 10.1002/14651858.CD009682.pub2.
47. Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G, et al. Zonisamide for essential tremor. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD009684. DOI: 10.1002/14651858.CD009684.
48. Findley LJ, Cleeves L, Calzetti S. Primidone in essential tremor of the hands and head: a double-blind controlled clinical study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985, 48: 911-915.
49. Frima N, Grünewald RA. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of topiramate in essential tremor. Clin Neuropharmacol 2006, 29: 94–96.
50. Findley LJ, Cleeves L. Phenobarbitone in essential tremor. Neurology 1985, 35: 1784–1787.
51. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. Neurology 2001, 57(8): 1497-9.
52. Alves G, Müller B, Herlofson K, et al. Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009, 80: 851-857.
53. Linder J, Stenlund H, Forsgren L. Incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in northern Sweden: apopulation-based study. Mov Disord 2010, 25: 341-348.
54. Winter Y, Bezdolnyy Y, Katunina E, et al. Incidence of Parkinson's disease and atypical parkinsonism: Russian population-based study. Mov Disord 2010, 25: 349-356.
55. Gaenslen A, Unmuth B, Goday J, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. Lancet Neurol 2008, 7: 417-424.
56. BCFI. Bijsluiters van primidon, topiramaat, gabapentine, alprazolam, levetiracetam, pregabaline, clonazepam. (Laatst geraadpleegd op 1/4/2018 via bijsluiters.fagg-afmps.be)

BIJLAGEN

1. DUODECIM RICHTLIJN (VERSIE EIND 2016)

Laatste update in 2013

ESSENTIALS

- Symmetrical tremor of upper extremities or of the head, accentuated by muscle activation and in raised arms. Psychological stress also intensifies tremor.
- Often familial
- Diagnosis is based on physical examination and patient history.
- Important to differentiate from Parkinson's disease and from other diseases causing tremor on the basis of the clinical picture
- Beta-blockers, either as needed of continuously, are the most common treatment.

EPIDEMIOLOGY

- Essential tremor is more common than tremor caused by Parkinson's disease, with a prevalence of approx. 5% in people over 40 years of age.
- About half of the patients are under 40 years of age and often (for over 60% of the patients) there is a family history of the condition. Genetic defects have been located in at least three chromosomes (2p24.1, 3q13 and 6p23).
- The pattern of inheritance is probably autosomal dominant, i.e., about half of children may inherit the susceptibility for tremor.

SYMPTOMS

- Tremor is manifested during muscle activation (action tremor) and is rarely present at rest.
- It is most intense in a static sustained position, e.g. in extended arms.
- Tremor usually occurs in both arms quite symmetrically.
- Tremor may also be seen in the trunk, in the voice and in the head where it is often expressed as turning from side to side ("no-no"-movement, not Parkinson's disease).
- Psychological stress intensifies tremor which is worst in social situations, e.g. in the bank or when holding a cup of tea or coffee.
- Tremor is intensified when skilled acts should be performed (e.g. signature) and is relieved by ingestion of small amounts of alcohol.
- Tremor can be quite incapacitating.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

- There are no symptoms typical to Parkinson's disease, such as
    - Hypokinesia
    - Rigidity.
- In essential tremor
    - The patient's face is expressive
    - Speed of movements is normal
    - Muscular tone is normal
    - Gait is normal of slightly atactic.
- It may be more difficult to differentiate essential tremor clinically from enhanced physiological tremor in metabolic-toxic conditions <<tremor>>.

- In head tremor, differential diagnosis from cervical dystonia (see <<involuntary movements>>) may be difficult.
- Risk of Parkinson's disease is higher in patients with essential tremor; sometimes both types of tremor are concomitant.

TREATMENT

- Non-selective beta-blockers
    - Propranolol à 20 – 80 mg x 2 -3; possibly as a depot preparation
    - Beta-blockers may be used as needed or regularly.
    - All patients do not respond to medication.
- In selected cases, primidone or benzodiazepines. Some patients benefit from acetazolamide, gabapentin of topiramate C.
- Botulinum injections are used in some cases (tremor of the head, rarely hand).
- Neurosurgery (thalamic stimulation or thalamotomy) may be considered in drug-resistant and incapacitating cases. Thalamic stimulator is safer than thalamotomy and it may be inserted bilaterally.

2. AANVRAAG ETHISCHE COMMISSIE

KU LEUVEN

UZ LEUVEN

GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN

MASTERPAPER PROTOCOL: PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

1. STUDY SYNOPSIS

Protocol - full title	Adaptatie van een Duodecim richtlijn: essentiële tremor	
Protocol acronym - short title		
Version and date of final protocol	Date:Click here to enter a date.	Version:
Version and date of protocol amendments	Date:20/10/2017	Version:
Sponsor	Name: KU Leuven Address: Oude Markt 13, 3000 Leuven	
Principal Investigator – Promotor	Name: Marc van Nuland	
	Telephone: 016 37 72 91	
	Email: marc.vannuland@kuleuven.be	
Sub-investigator – Student(s)	Name: Hendrik Dendooven	
	Student number: s0215887	
	Telephone: 0494 29 74 96	
	Email: hendrik.dendooven@hotmail.com	
	Name: Lore Steenwegen	
	Student number: s0212390	
	Telephone: 0474 38 63 76	
	Email: loresteenwegen@hotmail.com	
	Name:	
	Student number:	
	Telephone:	
	Email:	

Sites participating in the study	Leuven: • Praktijk Bleyenbergh, te Wilsele • LOK groep Dr Sven Aertgeerts, te Wilsele • Seminariegroep Dr Van Wouwe, te Leuven Mechelen: • Groepspraktijk Elewijt, te Elewijt • LOK groep Dr Marleen Thys, te Mechelen • Seminariegroep Dr Frijns, te mechelen
Purpose of study	Voor EBMPracticeNet hierzien wij de Duodecim richtlijn "Essentiële tremor". Deze richtlijn wordt vergeleken met nationale en internationale databanken. Indien nodig wordt deze aangepast aan de Belgische zorgcontext. Deze geadapteerde richtlijn wordt getoetst in seminarie -en LOKgroepen op haalbaarheid en toepasbaarheid in de Vlaamse huisartsenpraktijk.
Primary objective	Bevat de originele Duodecim richtlijn over 'Essentiële tremor' de meest recente wetenschappelijke informatie? Is deze richtlijn toepasbaar in de Belgische context of is er een aanpassing noodzakelijk? Is deze richtlijn, na eventuele adaptatie, toepasbaar/bruikbaar in de Vlaamse huisartsenpraktijk?
Secondary objective(s)	Opstellen van een informatiebrochure voor huisartsen.
Endpoints	Een toepasbare/bruikbare richtlijn in de Vlaamse huisartsenpraktijk over Essentiële tremor.
Sample Size	Ongeveer 50 deelnemers: huisartsen en HAIO's
Participants to include	Ongeveer 50 deelnemers: huisartsen en HAIO's

2. BACKGROUND AND RATIONALE

Briefly explain the background and issues of your research. Make a convincing case as to why your research would create valuable and useful knowledge. (Maximum 10 lines)

Eerst werd er een literatuuronderzoek uitgevoerd op basis van het gestructureerde Duodecim adaptatieproces aangereikt door EBMPracticeNet. De gevonden richtlijnen uit nationale en international databases werden gescreend en gewaardeerd door middel van het AGREE II instrument. We stelden 4 klinische vragen op betreffende de medicamenteuze behandeling en de differentiaal diagnostiek met de Ziekte van Parkinson. Voor elke klinische vraag werd de Duodecim aanbeveling vergeleken met de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen. Deze werden genoteerd in een matrix samen met hun onderliggende evidentie en graad van aanbeveling. Ook de courantheid, toepasbaarheid en samenhang van de richtlijnen werden nagegaan en beoordeeld. Tenslotte werden onze conclusies voorgelegd en nagelezen door de leescommissie van EBMPracticeNet. Dit literatuuronderzoek werd vorig academiejaar na goedkeuring door het OBC uitgevoerd en succesvol afgerond begin September 2017. (Zie bijlage 1)

Dit academiejaar wordt er verdergegaan met de implentatiefase. Tijdens deze fase leggen we de geadapteerde richtlijn voor aan huisartsen in twee LOK-groepen en huisarsten in opleiding in twee seminariegroepen. Aan de hand van enkele vooropgestelde vragen willen we de haalbaarheid en toepasbaarheid van geadapteerde richtlijn toetsen. (Zie bijlage 2) Aan de hand van de verkregen gegevens zal de richtlijn eventueel nog aangepast worden.

Als laatste stap willen we een informatiebrochure opstellen voor huisartsen betreffende de medicamenteuze behandeling en de differentiaal diagnostiek met de Ziekte van Parkinson.

3. STUDY OBJECTIVES AND DESIGN

3.1 Study objectives

Formulate specific statements of the purpose of your study (i.e. aims and objectives).

Bevat de originele Duodecim richtlijn over 'Essentiële tremor' de meest recente wetenschappelijke informatie?
Is deze richtlijn toepasbaar in de Belgische context of is er een aanpassing noodzakelijk?
Is deze richtlijn, na eventuele adaptatie, toepasbaar/bruikbaar in de Vlaamse huisartsenpraktijk?

3.2 Primary endpoints

Een aan de Belgische context geadapteerde richtlijn over essentiële tremor

3.3 Secondary endpoints

Opstellen van een informatiebrochure voor huisartsen.

3.4 Study Design – prospective observational study

Describe the design of the study to be conducted.

De prospectieve observationele studie bestaat uit een geleide groepsdiscussie waarbij deze auditief wordt opgenomen. Er zal ook een korte vragenlijst uitgedeeld worden. De verkregen data zullen door de onderzoekers, Hendrik Dendooven en Lore Steenwegen, voor elke seminarie- en LOKgroep afzonderlijk geanalyseerd worden. Hierbij zullen wij de inhoud van de audio-opnames en de antwoorden op de vragenlijst onafhankelijk van elkaar analyseren en per vraag uitwerken. Nadien zullen wij onze analyses vergelijken om eventueel verschillende interpretaties tot een consensus te herleiden. Indien nodig zullen wij aan de hand van de inhoudsanalyse van de verkregen gegevens verdure aanpassingen doorvoeren aan de geadapteerde richtlijn. Promotor Dr. Van Nuland zal betrokken worden in dit prooes en ook inzage hebben in de gegevens.

3.5 Study Flowchart

	Screen visit	Teleph.	Visit	Visit
Informed consent	X			
Powerpoint presentatie			x	
Vragenlijst			x	
Audio-opname			x	

4. SELECTION AND WITHDRAWAL OF PARTICIPANTS

4.1 Inclusion criteria

List details such as age, sex, disease, prior treatment constraints etc., under which a participant is deemed to be suitable (eligible) to participate in the study. Informed consent to participate must be stated as an inclusion criterion. A simple list format is the preferred style.

Huisartsen van LOKgroepen van praktijkopleiders Dr. Aertgeerts en Dr Thys

Huisartsen in opleiding uit seminariegroepen van Dr Van Wouwe en Dr Frijns

4.2 Exclusion criteria

List details such as age, sex, disease, prior treatment constraints etc., under which a participant is considered to be unsuitable for inclusion into the study population. A simple list format is the preferred style.

Geen exclusiecriteria: alle aanwezigen uit bovenvermelde LOK- en seminariegroepen kunnen deelnemen aan de studie.

4.3 Expected duration

Specify the expected participation and define the end of the study for the study participant.

15 november 2017 tot 31 januari 2018.

4.4 Recruitment

Specify who will recruit the participants and how and by whom the participants will be approached for inclusion and obtainment of such informed consent.

Via gekende praktijkopleiders en stagecoördinatoren wordt aan de aanwezigen gevraagd om deel te nemen aan de studie. Voorafgaand aan elke sesie worden de deelnemers geïnformeerd over de aard en doel van de studie en wordt een informed consent document gegeven. Indien akkoord, tekenen en dateren zij dit toestemmingsformulier. (zie bijlage 3)

4.5 Data handling

Specify what kind of data will be collected (see definitions and links below):
https://www.privacycommission.be/nl/brochures-voor-de-onderzoeker
https://www.privacycommission.be/sites/privacycommission/files/documents/vademecum-biomedisch-onderzoek_0.pdf

Anonymous data are data that cannot be related to an identified or identifiable person and such data are consequently not personal data. Anonymous data can be collected (no identified or identifiable data are mentioned on questionnaire) or data can be anonymized after collection (once received but before analysis identified or identifiable data are deleted.

Data zullen verzameld worden door middel van een audio-opname tijdens de geleide discussie en een korte vragenlijst van ongeveer zes vragen. De privacy van deze gegevens wordt gegarandeerd door het geanonimiseerd verwerken van deze gegevens. Er zal geen naam van de deelnemer vermeld worden op de vragenlijst en ook op de audio-opname zullen deelnemers niet bij naam worden genoemd. Na verwerking van de gegevens, zullen de deelnemers nooit bij naam vermeld worden in documenten, publicaties of presentaties.

5. ASSESSMENT OF SAFETY

In case of safety issues (adverse events / serious adverse events) the student will promptly contact the Principal Investigator / Promotor who will be responsible for follow up.

Voor de deelnemers is er geen enkel risico verbonden aan de participatie.

6. STATISTICS

Describe the measures taken to avoid, or at least minimize, biases.

Interpretaties en uitspraken van de deelnemers worden tussen de twee onderzoekers vergeleken waarbij er naar een consensus gezocht wordt. Indien er onduidelijkheid blijft zal de promotor betrokken worden in de consensus meeting.

6.1 Sample size

Give the number of participants to be enrolled, together with the rationale for the sample size (the "power calculation").

Ongeveer 50 deelnemers.

6.2 Analysis

Describe the statistical methods to be employed, including timing of any planned interim analyses. Stipulate the level of significance that is to be used in each study analysis, together with the procedure(s) for accounting for any missing, unused, and spurious data. Procedures for reporting any deviation from the original statistical plan should be described and justified.

De uitspraken van de deelnemers worden onderworpen aan een inhoudsanalyse door beide onderzoekers en worden nadien in een consensusmeeting besproken. De resultaten van de inhoudsanalyse zullen indien nodig leiden tot een verdere aanpassing van de geadapteerde richtlijn. Op basis van de aanbevelingen die al dan niet verder warden aangepast, zal een informatiebrochuren voor huisartsen worden opgesteld.

7. DIRECT ACCESS TO SOURCE DATA AND DOCUMENTS

Promotor: Marc Van Nuland

Studenten:

Lore Steenwegen

Hendrik Dendooven

The investigator(s) and the institution(s) will permit study-related monitoring, audits, ethical review and regulatory inspections (where appropriate) by providing direct access to source data.

8. ETHICS APPROVAL

The study will be conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki (current version), the principles of GCP and in accordance with all applicable regulatory requirements.

Publications will be coordinated by the Principal Investigator. Authorship to publications will be determined in accordance with the requirements published by the International Committee of Medical Journal Editors and in accordance with the requirements of the respective medical journal.

The study can and will be conducted only on the basis of prior informed consent by the participants, or their legal representatives, to participate in the study. The Investigators and participating sites shall obtain a signed informed consent form (ICF) for all participants prior to their enrollment and participation in the study in compliance with all applicable laws, regulations and the approval of the OBC / (local) Ethics Committee, if required. The Investigators and participating sites shall retain such ICFs in accordance with the requirements of all applicable regulatory agencies and laws. The template ICF is attached hereto.

The Investigators and participating sites shall treat all information and data relating to the study disclosed in this study as confidential and shall not disclose such information to any third parties or use such information for any purpose other than the performance of the study. The collection, processing and disclosure of personal data, such as participants' health and medical information is subject to compliance with applicable personal data protection and the processing of personal data (Directive 95/46/EC and Belgian law of December 8, 1992 on the Protection of the Privacy in relation to the Processing of Personal Data).

9. DATA HANDLING AND DATA MANAGEMENT

Give details of whether paper or electronic CRF will be used, describe the proposed database etc.

Waar zullen de gegevens bewaard worden? Hoe lang? Wanneer vernietigen?

10. PUBLICATION POLICY

Publications will be coordinated by the Principal Investigator. Authorship to publications will be determined in accordance with the requirements published by the International Committee of Medical Journal Editors and in accordance with the requirements of the respective medical journal.

11. ANNEXES

☑ ICF

☑ Questionnaire (if applicable)

☑ Other (specify): Goedkeuring van literatuuronderzoek van Hendrik Dendooven en Lore Steenwegen door OBC.

12. REFERENCES

Duodecim richtlijn Essentiële tremor

Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim richtlijnen op EBMPracticeNet.be

3. GOEDKEURING ETHISCHE COMMISSIE

KU LEUVEN
UZ LEUVEN
GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN

English version below.

Ons kenmerk: MP002611
Uw kenmerk: Masterproef studie: Adaptatie van een Duodecim richtlijn: essentiële tremor
Leuven, 06-11-2017

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Marc Van Nuland
Geachte Hendrik Dendooven, Lore Steenwegen

De Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek (OBC) heeft in delegatie van het Ethisch Comité voor Onderzoek van de Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven (EC) het vermeld protocol onderzocht en besproken op haar vergadering van 06-11-2017

De Commissie heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy.

De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. Ze verleent dan ook een gunstig advies over deze studie.

Dit gunstig advies van de Commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor dus zelf verantwoordelijk. 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.

U wordt eraan herinnerd dat bij klinische studies iedere door u waargenomen ernstige verwikkeling onmiddellijk zowel aan de opdrachtgever (desgevallend de producent) als aan het Ethisch Comité moet worden gemeld, ook al is het oorzakelijke verband met de studie onduidelijk.

Dit gunstig advies betreft de indiening van 20-10-2017 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en).

Elke wijziging aan het protocol doet dit gunstig advies vervallen. U dient in dat geval een amendement voor advies voor te leggen aan de commissie die eerder uw dossier goedkeurde.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. Paul Herijgers
Voorzitter
Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek KU Leuven

---

Aandachtspunten (indien van toepassing)

Het Ethisch Comité wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiëntgegevens bij contact met de patiënt

4. INFORMED CONSENT

KU LEUVEN

Informed consent

MANAMA-thesis: Adaptatie van een Duodecim richtlijn: essentiële tremor

Hendrik Dendooven en Lore Steenwegen

Inleiding

Voor onze MANAMA-thesis hebben wij, Hendrik Dendooven en Lore Steenwegen, afgelopen academiejaar de Duodecim richtlijn 'essentiële tremor' kritisch beoordeeld en vergeleken met internationale en nationale literatuur. Aan de hand van vier klinische vragen werd de Finse richtlijn geadapteerd voor gebruik in de Belgische zorgcontext. Deze geadapteerde richtlijn zal ter beoordeling voorgelegd worden aan een groep van gebruikers. We vragen daarom uw medewerking voor dit onderzoek. De opmerkingen van elke deelnemer van deze groep zullen afzonderlijk worden behandeld en indien nodig zullen aanpassingen worden aangebracht in de geadapteerde richtlijn. De informatie die wij bekomen met deze peer review zal enkel voor dit onderzoek worden gebruikt.
Om u goed te informeren, vragen wij u onderstaande informatie grondig door te lezen. Indien u akkoord bent, vragen wij u bijgevoegd toestemmingsformulier te dateren en ondertekenen.

Wat is het doel van het onderzoek?

Met dit onderzoek willen wij nagaan of de geadapteerde richtlijn haalbaar en toepasbaar is in de Vlaamse huisartsenpraktijk betreffende patiënten met (essentiële) tremor als aanmeldingsklacht.

Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Tijdens het seminarie of LOK-groep zullen wij een presentatie van +/- tien minuten geven waarin we onze vier klinische vragen met bijbehorende geadapteerde aanbevelingen zullen voorstellen en toelichten. Nadien kan een discussie worden gestart waarin eigen praktische ervaring, eventuele hinderpalen en bezwaren en aanvullingen kunnen worden aangebracht. Wij vragen u het formulier met zeven open vragen die peilen naar de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext in te vullen en ons te bezorgen.

Wat zijn de mogelijke voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek?

Voor iedere individuele deelnemer zijn er geen specifieke voor- en nadelen verbonden aan deelname met dit onderzoek. Een algemeen voordeel van dit onderzoek is een verbetering van EBM informatie voor de Vlaamse huisarts betreffende medicamenteuze behandeling van essentiële tremor en de differentiaal diagnose met de ziekte van Parkinson.

Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek?

U bent vrij om te beslissen of u meewerkt aan dit onderzoek. Indien u wenst deel te nemen, kunt u zich steeds bedenken en alsnog stoppen. Dit geldt zowel voor, tijdens als na het onderzoek en uw gegevens zullen worden vernietigd en niet geïncludeerd in dit onderzoek. Indien u niet wenst deel te nemen, hoeft u geen verdere stappen te ondernemen en geen verantwoording af te leggen.

Wat gebeurt er met uw gegevens?

De presentatie en de discussie tijdens het seminarie of LOK-groep zullen worden opgenomen en beluisterd door de onderzoekers. De gegevens, afgeleid uit deze opnames, zullen worden geanonimiseerd door de hoofdonderzoekers en zullen op deze manier ook bewaard blijven.

Heeft de Onderwijs Begeleidingscommissie (OBC) dit onderzoek goedgekeurd?

De aanvraag tot goedkeuring werd ingediend (en goedgekeurd) door de onderwijs-begeleidingscommissie (OBC). Deze evalueert masterproefprojecten binnen het mandaat gegeven door de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven.

Heeft u verder nog vragen?

U kan ons steeds contacteren om meer informatie op te vragen.

Lore Steenwegen
Tervuursesteenweg 752a
1982 Elewijt
015 61 03 44
loresteenweegen@hotmail.com

Hendrik Dendooven
Albert Woutersstraat 21
3012 Wilsele
016 23 00 23
hendrik.dendooven@hotmail.com

Dr Marc Van Nuland, MD, PhD
Academisch Centrum Huisartsgeneeskunde
Kapucijnenvoer 33 – Blok J bus 7001
B-3000 Leuven
marc.vannuland@kuleuven.be

Toestemmingsformulier

Titel onderzoek: Adaptatie van een Duodecim richtlijn: essentiële tremor

Verantwoordelijke onderzoekers: Hendrik Dendooven en Lore Steenwegen

In te vullen door de deelnemer

Ik verklaar op een voor mij duidelijke wijze te zijn ingelicht over de aard, methode en doel van het onderzoek. Ik weet dat de gegevens en resultaten van het onderzoek alleen anoniem en vertrouwelijk aan derden bekend gemaakt zullen worden. Mijn vragen zijn naar tevredenheid beantwoord.

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.

Naam deelnemer:

Datum:

Handtekening deelnemer:

5. VRAGENLIJST

Vragenlijst LOK en seminarie

Medicamenteuze behandeling van essentiële tremor

Vraag 1: Welke medicatie gebruikt u in de behandeling van essentiële tremor en waarop is deze keuze gebaseerd? Start u deze medicatie zelf op of verwijst u hiervoor naar een specialist in bewegingsstoornissen?

- Ik gebruik volgende medicatie in volgende dosis omdat:
- Ik start zelf op / verwijs door omdat:

Vraag 2: Na het lezen van deze aanbevelingen, is uw keuze van medicamenteuze aanpak van essentiële tremor gewijzigd? Waarom wel/niet?

- Ja, omdat:
- Neen, omdat:

Vraag 3: Vindt u de aanbevelingen duidelijk en hanteerbaar in de Vlaamse huisartsenpraktijk?

- Ja, omdat:
- Neen, omdat:

Differentiaal diagnose met de ziekte van Parkinson

Vraag 4: Hoe stelt u de klinische diagnose 'ziekte van Parkinson' bij vermoeden van de ziekte? Indien u de ziekte van Parkinson vermoedt, verwijst u deze patiënt verder naar een specialist in bewegingsstoornissen?

- Klinisch en anamnestisch op basis van volgende symptomen en kenmerken:
- Volgens bestaande criteria:
- Bij vermoeden, verwijs ik wel / niet door omdat:

Vraag 5: Is uw aanpak betreffende de diagnostiek van de ziekte van Parkinson gewijzigd na het lezen van deze aanbevelingen?

- Ja, omdat:
- Neen, omdat:

Vraag 6: Indien u de ziekte van Parkinson vermoedt bij een patiënt met tremor, welke technische onderzoeken vraagt u aan?

- Geen
- Zo ja, welke?

Vraag 7: Is uw aanpak betreffende het aanvragen van technisch onderzoek ikv vermoeden van de ziekte van Parkinson gewijzigd na het lezen van deze aanbevelingen?

- Ja, omdat:
- Neen, omdat:

6. RESULTATEN PEER REVIEW

			LOK LORE: 17 deelnemers		**Seminarie LORE: 12 deelnemers**		**Seminarie HENDRIK: 13 deelnemers**		**LOK HENDRIK: 6 deelnemers**
Vraag 1	**Welke medicatie in welke dosis?**		• **16/17 propranolol (Inderal)**, doses van 10 tot 160 mg per dag. Doses van 40 à 80 mg per dag worden meest beschreven. • **1/17 bisoprolol** 5mg 1x per dag		• **10/12 propranolol (Inderal)**, doses van 20mg tot 160mg, afhankelijk van de klachten, bloeddruk en pols • **2/12** blanco		• **11/13** propranolol, te starten met laagste dosis 10mg en zo nodig stapsgewijs optitreren naar maximale dosis van 3 x per dag 80mg		• **5/6** artsen propranolol, 10-20 mg on demand, afhankelijk van de ernst van klachten • **1/6** bisoprolol omwille van 1x per dag
	Tweede keuze?		**1/17** artsen die als eerste keuze propranolol aangeeft, zou als tweede keuze **alprazolam** zo nodig 0,25 à 0,5 mg toedienen OF **mysoline** 1/2 co van 250 mg.		Geen van de artsen vermeldt een tweede keuze product		• **2/13** bisoprolol • **1/13** topiramaat als derde keuze		• **1/6** bisoprolol • **1/6** topiramaat indien migraine of CI bèta-blokker • **1/6** alprazolam indien presentatie of angst
	Zelf op starten of verwijzen?		• **16/17** artsen geeft aan de eerder vermeldde medicatie zelf op te starten. • **1/17** artsen verwijst meteen door		• **8/12** artsen geven aan de medicatie zelf op te starten • **4/12** artsen kiezen om bij vermoeden meteen door te verwijzen omdat ze zelf te weinig ervaring hebben met de diagnose en de behandeling		• **10/13** zelf te starten • **3/13** verwijst meteen		**6/6** artsen geven aan zelf te starten
	Reden van doorverwijzing?		**13/16** artsen die zelf medicatie opstarten, zullen toch doorverwijzen indien: • Twijfel over diagnose en DD: 5/13 • Argumenten voor de ZvP: 4/13 • Indien geen/onvoldoende effect van medicatie die zelf werd opgestart: 5/13 • Zeer problematische tremor: 1/13		**2/8** artsen die initieel zelf medicatie opstarten, zullen doorverwijzen indien twijfel DD of persisterende klachten		**10/13** artsen die zelf medicatie opstarten, zullen toch doorverwijzen indien: • Twijfel over diagnose en DD: 5/10 • Indien geen/onvoldoende effect van medicatie die zelf werd opgestart: 6/10 • Indien ICE van patiënt meer naar verwijzing leunt: 2/10		**3/6** artsen die zelf medicatie opstarten zullen toch doorverwijzen indien: • Twijfel over diagnose en DD: 2/6 • Indien geen/onvoldoende effect van medicatie die zelf werd opgestart: 1/6

Vraag 2	**JA**		**6/17** artsen		**6/12** artsen		**4/13** artsen		**1/6** artsen
	Zo, ja, waarom?		• Andere dosis of frequentie van toediening: 2/6 • Meer kennis over benzodiazepines en anti-epileptica: in de toekomst overwegen om op te starten: 4/6		• Andere wijze van toediening propranolol, meer bewust van de CI: 2/6 • Nieuwe kennis: alprazolam zo nodig: 2/6 • Nieuwe kennis: anti-epileptica mogelijk effectief: 2/6		• Meer kennis over benzodiazepines en anti-epileptica: in de toekomst overwegen om op te starten: 4/4		• Propranolol on demand • Meer kennis over alternatief
	NEE		**11/17** artsen		**6/12** artsen		**9/13** artsen		**5/6** artsen
	Zo nee, waarom?		• Eigen beleid is eerste keuze volgens de richtlijn (propranolol): 7/11 • Blanco: 4/11		• Ik gebruikte reeds propranolol: 5/6 • Ik zal nog steeds meteen doorverwijzen: 1/6		• Eigen beleid is eerste keuze volgens de richtlijn (propranolol): 9/9		• Ik gebruikte reeds bèta-blokker: 5/5
Vraag 3	**JA**		**16/17** artsen		**12/12** artsen		**12/13** artsen		**5/6** artsen
	Ja, maar		Geen dosage medicamenteuze behandeling van benzodiazepines en anti-epileptica: 2/16, geen CI van anti-epileptica en benzodiazepines: 1/16		• Duidelijk uitgewerkt, GRADE toegekend, kort en bondig • Onderscheid tussen kernaanbeveling en toelichting • Realistisch en haalbaar in de praktijk • Vermelding van merknamen en potentiële nevenwerkingen • MAAR: geen doorverwijsschema, criteria moeilijk te hanteren in beginstadium van ZvP, geen dosage van benzodiazepines en anti-epileptica		• Geen dosissen benzodiazepines en anti-epileptica: 4/12		• Dosissen benzodiazepines en anti-epileptica: 3/5
	NEE		**1/17** artsen		**0/12** artsen		**1/13** artsen		**1/6** artsen

Vraag 4	**Anamnese en KOZ**		Algemeen: alle artsen geven een combinatie van verschillende symptomen aan		Algemeen: alle artsen geven een combinatie van verschillende symptomen aan		Algemeen: alle artsen geven een combinatie van verschillende symptomen aan		Algemeen: alle artsen geven een combinatie van verschillende symptomen aan
	Elementen uit criteria	**Bradykinesie**	6		6		5		2
		Rigiditeit	15		9		13		5
		Rusttremor	12		11		8		4
		Posturale instabiliteit	7		10		8		3
		Unilateraal begin	0		2		6		0
		Progressief	0		2		0		1
	Bijkomende elementen volgens artsen	**Maskerfacies**	7		3		3		2
		Moeilijke spraak	1		1		0		0
		Slaapproblemen	1		1		0		0
		Micrografie	0		4		4		2
		Familiale VG	0		1		0		0
		Dementie	0		2		0		0
		Leeftijd	?		?		4		0
		Verandering van karakter	0		2		0		0
	Criteria		**2/17** artsen geven aan criteria te gebruiken uit een handboek neurologie en online, maar ze vermelden niet over welke criteria dit gaat.		**0/12** artsen		**2/13** artsen geven aan criteria te gebruiken		**0/6**

	Doorverwijzen?	**JA**	**16/17** artsen verwijzen door naar een specialist om volgende redenen: • Ter bevestiging van de diagnose, al dan niet met beeldvorming: 10 • Opstart en titratie van medicatie: 7		**12/12** artsen verwijzen door naar een specialist om volgende redenen: • Diagnostiek: 6 • Opstarten van medicatie: 8 • Beeldvorming: 1 • Voorkeur van patiënt: 1		**13/13** artsen verwijzen door naar een specialist om volgende redenen: • Diagnostiek: 5 • Opstarten van medicatie: 8 • Voorkeur van patiënt: 2		**6/6** artsen verwijzen door naar een specialist
		NEE	**1/17** artsen		**0/12** artsen		**0/13** artsen		**0/6** artsen
Vraag 5	**Aanpak gewijzigd?**	**JA**	**2/17** artsen: vaker richtlijnen lezen en aanbevelingen opzoeken		**6/12** artsen: • Meer duidelijkheid over de symptomen van de ZvP: 1 • Gebruik van criteria: 4		**3/13** artsen: Criteria gebruiken maar toch bij twijfel verwijzen		**0/6** artsen
		NEE	**15/17** artsen		**6/12** artsen		**10/13** artsen		**6/6** artsen
Vraag 6	**Technisch onderzoek?**	**JA**	**1/17** artsen: labo, CT schedel/hersenen		**2/12** artsen: MRI		**3/13** artsen: labo (TSH)		**3/6** artsen: labo (TSH)
		GEEN	**16/17** artsen		**10/12** artsen		**10/13** artsen		**3/6** artsen
Vraag 7	**Andere aanpak?**	JA	**1/17** artsen: in samenspraak met specialist een SPECT aanvragen		**2/12** artsen: • Doorverwijzen naar een neuroloog voor een DATscan • DATscan ipv MRI		**0/13** artsen		**0/6** artsen
		NEE	**16/17** artsen		**10/12** artsen		**13/13** artsen		**6/6** artsen