“Duodecimrichtlijn essentiële tremor: Adaptatie naar de Belgische zorgcontext”

Dr. Hendrik Dendooven: Huisarts in opleiding, KULeuven

Promotor: Prof. Dr. Marc Van Nuland, KULeuven
Co-Promotor: Dr. Sven Aertgeerts, KULeuven

MaNaMa-thesis-huisartsgeneeskunde
2016-2018

Abstract

Inleiding

Essentiële tremor is een prevalent probleem in de algemene populatie, deze wordt geschat op 5% bij de populatiegroep van 40 jaar en ouder. Het zorgt vaak voor een verminderde *quality of life*. Het probleem verschuilt zich echter in het feit dat patiënten hiermee zelden naar de huisarts komen. Daarnaast zijn er helaas, over dit onderwerp, tot op heden geen goede *evidence based* richtlijnen beschikbaar voor de Belgische huisarts. Wel is er de Finse richtlijn van Duodecim dewelke, vertaald, beschikbaar is voor de Belgische gezondheidsmedewerker op EBMPracticeNet. In deze thesis wordt getracht een onderdeel van deze richtlijn aan te passen aan de Belgische zorgcontext en de huidige wetenschappelijke evidentie.

Onderzoeksvragen

1. Wat is het effect van bètablokkers in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?
2. Wat is het effect van anti-epileptica en benzodiazepines in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?
3. Bij welke aanvullende klinische kenmerken bij een patiënt met tremor moet men denken aan de ziekte van Parkinson?
4. Welke technische onderzoeken zijn nodig bij patiënten met tremor om de ziekte van Parkinson uit te sluiten?

Vraag 2 en 3 worden uitgewerkt door Lore Steenwegen in haar thesis "Adaptatie van een Duodecim richtlijn: essentiële tremor." Onderzoeksvraag 1 en 4 worden in deze thesis besproken.

Methode

De adaptatie van de Duodecimrichtlijn "essentiële tremor" gebeurde volgens het stappenplan gebaseerd op een internationaal instrument, de "*Adapte Manual and Resource Kit*", zoals omschreven in het handboek dat door EBMPracticeNet ter beschikking werd gesteld.

In de periode van oktober 2016 tot en met februari 2017 werd een literatuuronderzoek ondernomen aan de hand van de vier opgestelde klinische vragen. Er werd door beide onderzoekers afzonderlijk gezocht in zowel nationale als internationale databanken. Daarnaast werd gezocht in de database van Medline en Cochrane, alsook in de belangrijkste medische tijdschriften, waaronder *'The big five'*. Twee richtlijnen werden weerhouden, deze werden via het AGREE II- instrument beoordeeld. Hun aanbevelingen werden per klinische vraag gewaardeerd op inhoud en courantheid, alsook op samenhang en toepasbaarheid. Hierna volgde de adaptatiefase, er werd beslist welke oorspronkelijke aanbevelingen dienden aangepast te worden. Nieuwe aanbevelingen werden opgesteld en er werd een GRADE aan toegekend. Tot slot werd de aangepaste richtlijn getoetst op toepasbaarheid en validiteit aan de hand van een *peer review*. Op basis hiervan werden de aanbevelingen verder verfijnd. Tot slot werd geopteerd een praktijkconsensus te maken aan de hand van de geadapteerde aanbevelingen.

Resultaten

Het eindresultaat was een adaptatie betreffende de medicamenteuze behandeling en een toevoeging op vlak van de differentiaal diagnostiek. In de medicamenteuze behandeling wordt Propanolol 20-80mg 2-3x daags, al dan niet in een retard-vorm, gesuggereerd. In de differentiaal diagnostiek van een patiënt met tremor wordt aangeraden om een SPECT-scan met presynaptische dopaminetransportertracer te laten uitvoeren enkel bij diagnostische twijfel, een onbegrepen tremor of indien het vermoeden bestaat dat er multipele aandoeningen naast elkaar bestaan.

Conclusie

Op basis van een literatuuronderzoek en een peer review werd de oorspronkelijke Duodecimrichtlijn "essentiële tremor" geadapteerd. Ze is bruikbaar en nuttig in de Belgische huisartsgeneeskunde. Indien de wetenschappelijke kennis in de toekomst zou uitbreiden, moet deze richtlijn opnieuw worden onderworpen aan een adaptatie.

Inhoudstafel

Abstract 3

1. Inleiding 6

2. Methodologie 7

Fase 1: Screeningsfase 7

Stap 1 - Definieer de scope van de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd worden en specifieer de PIPOH-elementen 7

Stap 2 - Zoektocht naar relevante richtlijnen 8

Stap 3 - Screening van de gevonden richtlijnen 8

Stap 4 - Waardering van de geselecteerde richtlijnen 9

Stap 4.1 Evalueer richtlijnen met AGREE II 9

Stap 4.2: Inventariseer inhoud van de aanbevelingen 9

Stap 4.3: Waardeer aanbeveling op courantheid 9

Stap 4.4: Waardeer aanbevelingen op samenhang 9

Stap 4.5: Waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid 10

Stap 5 - Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 10

Stap 6 - Nazicht door leescommissie 10

Fase 2: Adaptatiefase 11

Stap 7 - Eerste versie opmaken 11

Fase 3: Implementatiefase 12

Stap 8 - Peer review 12

Stap 9 - Formuleren van praktijkconsensus 12

Stap 10 - Finaal nazicht door leescommissie 12

3. Resultaten 13

3.1 Screeningsfase 13

3.1.1 Scope van de aanbevelingen en de PIPOH-elementen 13

3.1.2 Zoektocht naar relevante richtlijnen 14

3.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen 15

3.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen 16

3.1.5 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 22

3.1.6 Nazicht door leescommissie 22

3.2 Adaptatiefase 23
3.2.1. De eerste versie 23
3.2.2. Toekenning van GRADE 24
3.3 Implementatiefase 26
3.3.1. Peer review 26
3.3.2. Formuleren van praktijkconsensus 30
4. Discussie 34
5. Conclusie 37
6. Bibliografie 38
7. Dankwoord 40
8. Afkortingen 41
9. Bijlagen 42
9.1. Protocol Ethische Commissie 42
9.2. Advies ethisch comité 48
9.3. Informed consent 50
9.4. Originele Duodecim richtlijn 52
9.5. Voorstel geadapteerde richtlijn 'Essentiele tremor' 54
9.6 Vragenlijst implementatiefase 57
9.7 Feedback leescommissie 58

1. Inleiding

In 2010 ontstond EBMPracticeNet, een initiatief van het Rijksinstituut voor ziekte-en invaliditeitsverzekering (RIZIV). Dit is een digitale databank met *evidence-based* richtlijnen en informatie beschikbaar voor de Belgische zorgverleners. Via een online platform stellen ze onderbouwde praktijkrichtlijnen, aanbevelingen, kritische artikelbesprekingen, patiëntenbrochures, meetinstrumenten en audiovisueel materiaal ter beschikking. De focus ligt grotendeels op gevalideerde richtlijnen. Alle informatie die gepubliceerd wordt, is goedgekeurd door Cebam, het Belgisch Centrum voor *Evidence-Based Medicine.* Door een combinatie van wetenschappelijke evidentie, ervaring en expertise van de zorgverlener en wensen/voorkeuren van de patiënt ontstaat *evidence-based practice.* In aanvulling op het platform is er ook een gratis toegang voorzien tot de internationale databank met de door de Finse artsenvereniging Duodecim ontwikkelde "*Evidence Based Medicine (EBM) guidelines*". Deze richtlijnen zijn weliswaar internationaal geaccrediteerde richtlijnen maar deze zijn niet aangepast aan de Belgische zorgcontext. Hierin ligt dan ook de basis van mijn master-na-masterthesis. Duodecimrichtlijnen die door de redactie van EBMPracticeNet een negatieve beoordeling krijgen op basis van kwaliteit van inhoud, consistentie van aanbeveling met inhoud en/of toepasbaarheid in de Belgische context, worden doorverwezen voor een herziening. Per twee kunnen huisartsen-in-opleiding (HAIO) dan een onderwerp kiezen om een adaptatie uit te voeren.

Als huisarts-in-opleiding ondervond ik al snel dat onze theoretische bagage nog niet voldoende rijp is om, zonder hulp, elke klinische casus in de praktijk tot een goed einde te brengen. Dit voornamelijk omdat onze klinische ervaring aan het begin van onze carrière nog te beperkt is. Hierdoor vallen we snel terug op de richtlijnen die voor handen zijn. Meermaals werd ik tijdens deze zoektocht geconfronteerd met het feit dat *evidence-based* informatie niet steeds vlot toegankelijk is. Dit samen met het feit dat in de geneeskunde steeds meer en meer nadruk gelegd wordt op *evidence-based* handelen, gaf mij de aanleiding om mee te stappen in dit project. Het leek me leerrijk te weten welke methodiek achter het opstellen van een richtlijn schuilging en hoe kritisch om te gaan met wetenschappelijke evidentie. Als tweede luik van deze thesis komt een *peer review* aanbod. Ook dit prikkelde mijn nieuwsgierigheid: de toetsing van de verkregen theorie aan de praktijk. Uit ervaring blijkt echter dat hierin nog al te vaak grote verschillen kunnen optreden.

Samen met Lore Steenwegen stapte ik in dit project met de richtlijn betreffende essentiële tremor. Op dit moment bestaat hierover geen goede richtlijn in de huisartsgeneeskunde. Nochtans is dit een prevalente pathologie met vaak een verminderde *quality of life* bij de patiënt: ongeveer 5% van de 40-plussers kampt met deze problematiek (1). Het probleem echter is dat patiënten hiermee zelden als (hoofd)klacht naar de huisarts komen. Daarenboven is essentiële tremor een uitsluitingsdiagnose met als voornaamste differentiaal diagnose de ziekte van Parkinson. Dit maakt dat de uiteindelijke diagnose voornamelijk bij de neuroloog zal worden gesteld waar dan ook een eventuele behandeling zal opgestart worden. Het leek mij dan ook een uitdaging juist deze richtlijn onder handen te nemen en te komen tot een richtlijn die een leidraad kan zijn voor de Belgische huisarts en die de huisarts een centrale rol kan geven in de diagnose en behandeling van deze pathologie.

2. Methodologie

De adaptatie van de Duodecimrichtlijn gebeurde volgens het stappenplan uit het handboek dat door EBMPracticeNet ter beschikking werd gesteld (2). De beschreven procedure is gebaseerd op de 'Resource Toolkit for Guideline Adaption', een internationaal aanvaard instrument voor de aanpassing van een aanbeveling/richtlijn aan de lokale context (3). Het is ontwikkeld door de ADAPTE Collaboration, een internationale werkgroep van onderzoekers en richtlijnontwikkelaars. De handleiding bestaat uit negen modules en 24 stappen, waarbij diverse hulpmiddelen worden aangereikt. Alle resultaten en vorderingen moesten nauwkeurig bijgehouden worden in een matrix, voorzien door EBMPracticeNet. De adaptatie bestond uit drie fases: de screeningsfase, de adaptatiefase en de implementatiefase.

Fase 1: Screeningsfase

De screeningsfase bestaat uit zes stappen:

- Stap 1 - Definieer de scope van de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd worden en specifieer de PIPOH-elementen
- Stap 2 - Zoektocht naar relevante richtlijnen
- Stap 3 - Screening van de gevonden richtlijnen
- Stap 4 - Waardering van de geselecteerde richtlijnen
- Stap 5 - Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie
- Stap 6 - Nazicht door leescommissie

De resultaten van de volledige screeningsfase werden gedetailleerd gedocumenteerd in de matrix. Stap 1 tot en met 4 gebeurden in samenwerking met Steenwegen Lore.

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

Ten eerste moest de originele Duodecimrichtlijn worden bestudeerd, er werd uitgegaan van de meest recente Engelstalige versie (4) (Bijlage 9.4). De richtlijn werd bekeken door de bril van een huisarts: "Welke thema's of subthema's zijn, voor een huisarts, zinvol om een vergelijking te maken met andere richtlijnen?" Hieruit vloeiden vier klinische vragen voort. Deze vragen werden opgesteld aan de hand van PIPOH-elementen (Patient/Population, Interventions, Professionals, Outcomes, Healtcare setting). In deze thesis zal enkel klinische vraag 1 en 4 aanbod komen. Voor de uitwerking van de andere twee klinische vragen verwijs ik graag naar de thesis van Steenwegen Lore.

1. **Wat is het effect van bètablokkers in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?**
2. Wat is het effect van anti-epileptica en benzodiazepines in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?
3. Bij welke aanvullende klinische kenmerken bij een patiënt met tremor moet men denken aan de ziekte van Parkinson?
4. **Welke technische onderzoeken zijn nodig bij patiënten met tremor om de ziekte van Parkinson uit te sluiten?**

PIPOH-elementen	Inclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met essentiële tremor
Interventions	Bètablokkers
Professionals	Eerstelijns gezondheidswerkers
Outcomes	Verbetering symptomen, minste nevenwerkingen
Healtcare Setting	Eerstelijnszorg

Tabel 1: Wat is het effect van bètablokkers in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met tremor
Interventions	Technische onderzoeken
Professionals	Eerstelijns gezondheidswerkers
Outcomes	Diagnose ziekte van Parkinson
Healtcare Setting	Eerstelijnszorg

Tabel 2: Welke technische onderzoeken zijn nodig bij patiënten met tremor om de ziekte van Parkinson uit te sluiten?

Stap 2 - Zoektocht naar relevante richtlijnen

Om een antwoord te kunnen vinden op deze klinische vragen werd een literatuurstudie uitgevoerd. Van oktober 2016 tot en met februari 2017 werd door beide onderzoekers afzonderlijk gezocht naar relevante (inter)nationale richtlijnen. Als internationale databanken werden volgende geconsulteerd: “Guidelines International Network (GIN)”, “National Guideline Clearinghouse (NGC)”, “National Health Service (NHS)” en de “Turn research into practice (Trip) Database”. Voor Belgische informatie werd gezocht bij het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE), de Hogere Gezondheidsraad (HGR), Minerva, Farmaka, het Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) en de Federale Overheidsdienst (FOD) Volksgezondheid. Tijdens deze stap werd reeds een ruwe selectie gemaakt op basis van volgende inclusie- en exclusiecriteria: niet ouder dan 7 jaar en taal (Engels en Nederlands).

Stap 3 - Screening van de gevonden richtlijnen

Vooreerst werd nagegaan of de gevonden richtlijnen op tenminste één van de klinische vragen een antwoord boden. Daarnaast moest er een eerste screening plaatsvinden. Deze eerste kwaliteitscontrole werd uitgevoerd op basis van drie vragen uit AGREE II (5), 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?

Er werd aangeraden om de lijst van gevonden en gescreende richtlijnen vooraf in te korten, indien deze te uitgebreid was: hoogstens 5 tot 7 richtlijnen moesten weerhouden worden. Bij deze selectie moest men opteren om richtlijnen van organisaties met een gekende hoge kwaliteit te laten primeren.

Stap 4 - Waardering van de geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1 Evalueer richtlijnen met AGREE II

De weerhouden richtlijnen vanuit stap 3 werden vervolgens door elke onderzoeker onafhankelijk getoetst aan de hand van geheel het instrument 'Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation' (AGREE) (5). Ook dit werd nauwkeurig in de matrix genoteerd. Het AGREE II instrument bestaat uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van de kwaliteit van richtlijnen, met name het onderwerp en doel van de richtlijn, de betrokkenheid van belanghebbenden, de methodologie, de helderheid en presentatie, de toepassing, en de onafhankelijkheid van de opstellers. Elk item wordt gescoord op een schaal van 1 (zeer oneens) tot 7 (zeer eens). Naast de 23 items, bevat AGREE II twee items met een algemeen oordeel over de richtlijn. Op basis van dit alles wordt aan de richtlijnen een algemene score toegekend. Dit weerspiegelt de algemene kwaliteit van de richtlijn. Hierbij kan het dus nodig zijn om de richtlijnen die in stap 3 werden geselecteerd alsnog uit te sluiten. Indien tussen de beide onderzoekers op bepaalde onderdelen verschillen in scores van meer dan twee punten werden vastgesteld, werden deze onderdelen herbekeken en werd zo tot een consensus gekomen.

Stap 4.2: Inventariseer inhoud van de aanbevelingen

Van de verschillende geselecteerde richtlijnen, alsook van de originele Duodecimrichtlijn, werden voor elke klinische vraag de aanbevelingen geïnventariseerd in de matrix. Indien beschikbaar werden ook de '*grade of recommendation*' (GRADE) en het niveau van evidentie genoteerd (6)(7)(8). Vaak werd echter een eigen methode van gradering gebruikt in de richtlijnen, ook dit moest dan goed genoteerd worden in de matrix.

Stap 4.3: Waardeer aanbeveling op courantheid

Richtlijnen kunnen snel gedateerd zijn. Daarom werd voor elke richtlijn per klinische vraag nagegaan of recentere informatie beschikbaar was. Hierbij was de publicatiedatum van de gebruikte literatuur belangrijk en niet zozeer de publicatiedatum van de richtlijn. Zo werd op een systematische wijze naar de meest recente literatuur gezocht, verschenen na de uiterste datum van de zoekstrategie van de richtlijn. Hiervoor werd door middel van PICO-elementen gezocht in de database van Cochrane en Medline. PICO is een acroniem voor Patient, Intervention, Comparison en Outcome. Verder werd ook gezocht naar relevante reviews via de websites van belangrijke medische tijdschriften. Er werd gezocht in 'the big five': *Journal of the American Medical Association* (JAMA), *British Medical Journal* (BMJ), *The Lancet*, *New England Journal of Medicine* (NEJM) en *Annals of internal medicine*. Alle aanvullende bronnen werden genoteerd in de matrix.

Stap 4.4: Waardeer aanbevelingen op samenhang

Er werden drie stappen doorlopen om de samenhang van de aanbevelingen te beoordelen:

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

Bij de evaluatie van de gebruikte zoekstrategie was het belangrijk om terug te keren naar de oorspronkelijke klinische vraag en zoekstrategie in de geselecteerde richtlijn. Volgende elementen waren hierin van belang: zoekperiode, inclusie/exclusiecriteria (vb. taal), onderzochte databases en gebruikte zoektermen. De gebruikte literatuur waarnaar gerefereerd werd in de richtlijnen, werd opgezocht. Vervolgens werd hierin de gevonden informatie kritisch onderzocht en vergeleken met de geformuleerde aanbeveling. Verschillen in aanbevelingen kunnen soms hun oorsprong vinden in verschillende zoekstrategieën waardoor andere literatuur werd gebruikt.

Stap 4.5: Waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid

Tijdens deze stap werd er nagekeken of elke aanbeveling ook toepasbaar is in de Belgische context zoals op vlak van organisatie, nodige expertise, terugbetaling en eventuele culturele conflicten.
Daarnaast werd ook de doelgroep en patiëntengroep van de geselecteerde richtlijnen nagekeken. Maar ook of er een tegemoetkoming is aan de verwachtingen/voorkeuren van de patiënten en de artsen.

Stap 5 - Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Voor deze stap werden alle eerdere stappen overlopen en werd er beslist of een aanpassing van de aanbevelingen in de Duodecimrichtlijn noodzakelijk is. Ook dit proces werd weer zorgvuldig in de matrix genoteerd.

Stap 6 - Nazicht door leescommissie

De matrix met alle verworven informatie uit stap 1 tot en met 5 werd voorgelegd aan de leescommissie van EBMPracticeNet. De leescommissie vulde hiervoor een feedbackformulier in. Aanpassingen werden uitgevoerd daar waar nodig.

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7 - Eerste versie opmaken

Indien de aanbevelingen uit de matrix met hun toelichting en basis overeenkomen met de aanbevelingen van de Duocedimrichtlijn, dan mag deze tekst ongewijzigd blijven. Indien er belangrijke afwijkingen zijn dan wordt de tekst herschreven. Voor het opstellen van de richtlijn werd een standaardstructuur gebruikt:

1. Overzicht materiaal
    a. Gestructureerde abstract met publicatiedatum en elektronische bronnen
    b. Auteurs
2. Introductie en achtergrond (facultatief)
3. Doelstelling (facultatief)
4. Doelgroep voor de richtlijn
5. Patiëntenpopulatie
6. Klinische vraag of vragen
7. Kernboodschap
    a. Deze dient geformuleerd als aanbeveling (het is aangewezen…, overweeg …, enz.)
    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 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

Elke aanbeveling kreeg tevens een ‘GRADE’ toegekend, een uniforme code voor de kwaliteit van de evidentie, weergegeven door een lettercode, en de sterkte van de aanbeveling, weergegeven door een cijfer. De correcte verwoording van de aanbeveling werd gebruikt volgens de toegekende ‘GRADE’.

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8 - Peer review

De richtlijn werd ter beoordeling voorgelegd aan een groep van gebruikers. Wij opteerden om deze toetsing te doen in twee seminariegroepen van huisartsen-in-opleiding (HAIO's) en in twee lokale kwaliteitsgroepen (LOK-groepen). Tijdens het seminarie of LOK-vergadering werd een korte presentatie van 5 tot 10 minuten gegeven waarin de vernieuwde aanbevelingen rond de diagnostiek en behandeling van essentiële tremor werden voorgesteld. Nadien volgde een discussie van ongeveer 30 minuten met vragen rond de implementatie van de aanbevelingen in de praktijk, de mogelijke hinderpalen en bezwaren waarop men stuit en wat men haalbaar vindt als ervaringsdeskundige. Het doel en de verwachtingen van de peer review werden uitgelegd in een informatiebrief aan de deelnemende artsen. Op basis van de informatie verstrekt in de brief, werd door de aanwezige artsen een toestemmingsformulier ondertekend (Bijlage 9.3). De artsen beoordeelden de richtlijn op helderheid en toepasbaarheid in de huisartsenpraktijk. Alle opmerkingen werden opgelijst in een apart document. Nadien werden ze, indien nodig, verwerkt in de geadapteerde richtlijn.

Stap 9 - Formuleren van praktijkconsensus

Als laatste stap van de implementatiefase volgde een toetsing in de eigen praktijk. Ik opteerde om een praktijkconsensus te formuleren. Dit proces omvat minstens volgende aspecten:

- Voorbereiding: Er wordt in de praktijk informatie verstrekt rond het doel en de praktische uitvoering van de praktijkconsensus.
- Aflijnen van het onderwerp: beperk de praktijkconsensus tot één haalbaar aspect.
- Beschrijving van de dagelijkse praktijk in een casus: hoe wordt er nu gehandeld in de praktijk?
- Analyseer het kwaliteitsprobleem: hierbij werd er gebruik gemaakt van het visgraat -of ishikawadiagram (9).
- Formuleer een consensus

Stap 10 - Finaal nazicht door leescommissie

Verwerking van de opmerkingen uit de peer review leidden tot de finale versie van de geadapteerde richtlijn. De aangepaste richtlijn wordt opnieuw voorgelegd aan de leescommissie. Dit gebeurt na de verdediging van de thesissen over dit onderwerp. EBMPracticeNet zal de publiceerbaarheid van de geadapteerde richtlijn nagaan.

3. Resultaten

3.1 Screeningsfase

3.1.1 Scope van de aanbevelingen en de PIPOH-elementen

Vanuit de originele Duodecimrichtlijn werden vier klinische vragen opgesteld waarvan het zinvol en interessant leek om een vergelijking te maken met andere richtlijnen. De originele Duodecimrichtlijn is beperkt in zijn differentiaal diagnostiek, ook al is essentiële tremor een uitsluitingsdiagnose. Daarom werd geopteerd om twee klinische vragen toe te voegen over de differentiële diagnostiek met de ziekte van Parkinson. Voor elke klinische vraag werden de PIPOH-elementen gedefinieerd (Patient/Population, Interventions, Professionals, Outcomes en Healtcare setting).
In deze thesis zullen enkel klinische vraag 1 en 4 aanbod komen. Voor de verdere uitwerking van de andere twee klinische vragen verwijs ik graag naar de thesis van Steenwegen Lore. Bij een mogelijke publicatie zullen de resultaten van onze thesissen weliswaar gebundeld worden.

1. **Wat is het effect van bètablokkers in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?**
2. Wat is het effect van anti-epileptica en benzodiazepines in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?
3. Bij welke aanvullende klinische kenmerken bij een patiënt met tremor moet men denken aan de ziekte van Parkinson?
4. **Welke technische onderzoeken zijn nodig bij patiënten met tremor om de ziekte van Parkinson uit te sluiten?**

PIPOH-elementen	Inclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met essentiële tremor
Interventions	Bètablokkers
Professionals	Eerstelijns gezondheidswerkers
Outcomes	Verbetering symptomen, minste nevenwerkingen
Healtcare Setting	Eerstelijnszorg

Tabel 1: Wat is het effect van bètablokkers in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria
Patient/Population	Patiënten met tremor
Interventions	Technische onderzoeken
Professionals	Eerstelijns gezondheidswerkers
Outcomes	Diagnose ziekte van Parkinson
Healtcare Setting	Eerstelijnszorg

Tabel 2: Welke technische onderzoeken zijn nodig bij patiënten met tremor om de Ziekte van Parkinson uit te sluiten?

3.1.2 Zoektocht naar relevante richtlijnen

Om een antwoord te vinden op de gestelde klinische vragen werd er een literatuurzoektocht uitgevoerd. Van oktober 2016 tot en met februari 2017 werd door beide onderzoekers afzonderlijk gezocht naar relevante (inter)nationale richtlijnen.

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits
G-I-N	Essential tremor	1
	Tremor	1
	Parkinson's disease	12
Guideline.gov	Essential tremor	13
	Tremor	28
	Parkinson's disease	43
Evidence.nhs.uk	Essential tremor	8
	Tremor	35
	Parkinson's disease	296
Trip Database	Essential tremor	124
	Tremor	190
	Parkinson's disease	161
KCE	Essentiële tremor	4
	Tremor	4
	Parkinson	12
HGR-CSS	Essentiële tremor	0
	Tremor	5
	Parkinson	17
Minerva	Essentiële tremor	0
	Tremor	0
	Parkinson	4
Farmaka	Essentiële tremor	0
	Tremor	0
	Parkinson	0
Riziv	Essentiële tremor	0
	Tremor	20
	Parkinson	13
Bcfi	Essentiële tremor	15
	Tremor	15
	Parkinson	23
FOD Volksgezondheid	Essentiële tremor	0
	Tremor	0
	Parkinson	0
CDLH	Essentiële tremor	76
	Tremor	0
	Parkinson	104

Tabel 3: Resultaten van de zoektocht naar relevante richtlijnen

Uit deze "*hits*" werden de potentieel goede richtlijnen gefilterd. Tijdens deze stap werd reeds een ruwe selectie gemaakt op basis van volgende inclusie -en exclusiecriteria: niet ouder dan 7 jaar en taal (Engels en Nederlands). Daarnaast ging het vaak over dezelfde "*hits*" in de verschillende databanken. Verder zaten tussen de bekomen resultaten allerhande soorten literatuur en niet enkel richtlijnen.

3.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen

Hier werd nagegaan of de gevonden richtlijnen op minstens één van de klinische vragen een antwoord boden. Ook werd in deze stap een eerste kwaliteitscontrole uitgevoerd op basis van drie vragen uit AGREE II (5), 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?

Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	**Organisatie**	**Publicatie-jaar**	**Evaluatie**			
			Bron geselecteerd	**Bron uitgesloten**	**Reden voor exclusie**	**Commentaar**
			4	**2**		
Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor (10)	American Academy of Neurology - Agency for Healthcare Research and Quality	2011	1	0	INCLUSIE: AGREE 7, 9 en 23 goed	Behandeling essentiële tremor
Multidisciplinaire richtlijn ziekte van Parkinson (11)	Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson	2010	1	0	INCLUSIE: AGREE 7, 9 en 23 goed	Multidisciplinaire richtlijn over Parkinson
EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease (12)	AHRQ (US) - Agency for Healthcare and Quality	2013	1	0	INCLUSIE: AGREE 7, 9 en 23 goed	Diagnostiek van de ziekte van Parkinson: klinisch en technisch onderzoek
SIGN: Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease (13)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	2010	1	0	INCLUSIE: AGREE 7, 9 en 23 goed	Diagnose en behandeling van Parkinson
NHG Farmacotherapeutische richtlijn: Essentiële tremor (14)	Nederlands Huisartsen Genootschap	2007	0	1	Te oud	
NHG ziekte van Parkinson (15)	Nederlands Huisartsen Genootschap	2011	0	1	Gebaseerd op multidisciplinaire richtlijn ziekte van Parkinson van hierboven	

Tabel 4: Screening van de gevonden richtlijnen

De laatste twee richtlijnen werden niet weerhouden zoals afgebeeld in tabel 4. Zo behielden we vier richtlijnen. Hiernaast werd nog een andere waardevolle bron weerhouden: de BMJ *Clinical evidence* over "*Essential Tremor*" (16). Deze kon echter niet geclassificeerd worden als richtlijn maar zal wel verder in deze thesis gebruikt worden (zie paragraaf 3.2.2).

3.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen

3.1.4.1 Evalueer richtlijnen met AGREE II

De vier gevonden richtlijnen werden vervolgens door elke onderzoeker onafhankelijk getoetst aan de hand van het instrument '*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*' (AGREE) (5). Indien tussen de twee onderzoekers (onderzoeker 1 = Dendooven Hendrik, onderzoeker 2 = Steenwegen Lore) op bepaalde onderdelen verschillen in scores van meer dan twee punten werden vastgesteld, werden deze onderdelen herbekeken en werd zo tot een consensus gekomen. Aan de hand van de resultaten van deze toetsing werden twee richtlijnen weerhouden:

1. Evidence-based guideline update: "Treatment of essential tremor", American Academy of Neurology, 2011. (10) Dit is een update gebaseerd op het origineel uit 2005: "Practice Parameter: Therapies for essential tremor", American Academy of Neurology. (17)
   →Score van 5/7

	Onderzoeker 1	Onderzoeker 2	Major remarks
OVERALL ASSESSMENT	**5**	**5**	
Strongly recommend			
Recommend (with provisos / alterations)	**x**	**x**	**Recommended**
Would not recommend			
Unsure			

Tabel 5: Algemeen besluit AGREE van de evidence-based guideline update: "Treatment of essential tremor"

2. Multidisciplinaire richtlijn "Ziekte van Parkinson", Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson, 2010. (11)
   →Score van 6/7

	Onderzoeker 1	Onderzoeker 2	Major remarks
OVERALL ASSESSMENT	**6**	**6**	
Strongly recommend	**x**	**x**	**Strongly recommended**
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend			
Unsure			

Tabel 6: Algemeen besluit AGREE van de multidisciplinaire richtlijn "ziekte van Parkinson"

De EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease werd niet weerhouden wegens een ongunstige score op elk onderdeel van de AGREE (12).
De SIGN richtlijn: "Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease" was daarentegen wel een goede richtlijn maar deze werd niet weerhouden (13). De reden hiervoor was dat de richtlijn zo goed als hetzelfde antwoord gaf op de vierde klinische vraag en dezelfde bronnen heeft gebruikt als de weerhouden multidisciplinaire richtlijn. De multidisciplinaire richtlijn gaf daarenboven ook een antwoord op de derde klinische vraag (zie thesis van Steenwegen Lore) waardoor we beslist hebben om deze richtlijn te weerhouden en niet de SIGN richtlijn.

3.1.4.2 Inventariseer inhoud van aanbevelingen

Zowel voor de Duodecimrichtlijn als de twee weerhouden richtlijnen werden enkel de kernaanbevelingen weerhouden die een antwoord boden op de geselecteerde klinische vragen.
Vervolgens werd voor elke aanbeveling de onderliggende evidentie (of de kwaliteit van bewijs) en de gegeven graad van aanbeveling nagekeken. Niet alle richtlijnontwikkelaars gebruiken dezelfde vorm van waardering van de bewijskracht. Idealiter wordt een GRADE toegekend aan de aanbeveling om de bewijskracht alsook de graad van aanbeveling toe te lichten maar vaak wordt een eigen methode gebruikt. In de originele Duodecimrichtlijn werd wel gebruik gemaakt van GRADE, bij de twee door ons weerhouden richtlijnen werd een eigen classificatiemiddel toegepast. Dit alles werd genoteerd in de matrix.

3.1.4.3 Waardeer aanbevelingen op courantheid

Richtlijnen kunnen snel gedateerd geraken. Daarom werd voor elke richtlijn per klinische vraag nagegaan of nieuwere/recentere informatie beschikbaar was. Zo werd op een systematische wijze naar recentere literatuur gezocht, verschenen na de publicatiedatum van de richtlijn of na de uiterste datum van de zoekstrategie van de richtlijn. Hiervoor werd de watervalprocedure gebruikt. Men start met een zoektocht aan de hand van PICO-elementen in de database van Cochrane en aanvullend kijkt men verder via Medline. Hiernaast werd gezocht naar relevante reviews via de websites van belangrijke medische tijdschriften. Er werd gezocht in 'the big five': JAMA (Journal of the American Medical Association), BMJ (British Medical Journal), *The Lancet*, NEJM (New England Journal of Medicine) en *Annals of internal medicine*.

Titel	Soort artikel	Waar gevonden	Jaartal
Tremor (18)	Patiëntenfolder	JAMA (Journal of the American Medical Association)	2016
Essential tremor (16)	Clinical practice	BMJ (British Medical Journal)	2013
The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review (19)	Systematische review	EJNMMI (European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging)	2015
Parkinson's disease in adults (20)	Richtlijn	NICE (National Institute for Health an Care Excellence)	2017

Tabel 7: Resultaten van de zoektocht naar nieuwere literatuur

Klinische vraag 1: Wat is het effect van bètablokkers in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?

- P: Patients with essential tremor
- I: Bèta blokkers
- C: No bèta blokkers
- O: Improvement outcome (tremor, quality of life)

Hierbij werd gezocht vanaf 2010 tot mei 2017 aan de hand van bovenstaande PICO-elementen. Veel leverde deze zoektocht echter niet op. In JAMA werd een patiëntenfolder gevonden, daarnaast een "clinical practice" in de BMJ (16)(18).
In de Cochrane database werd een artikel teruggevonden: "Beta blockers for essential tremor" maar deze werd teruggetrokken omdat het protocol niet overeenstemde met de huidige methodologische standaarden van Cochrane.

Klinische vraag 4: Welke technische onderzoeken zijn nodig bij patiënten met tremor om de ziekte van Parkinson uit te sluiten?

- P: Patients with tremor
- I: Technical investigations
- C: Nothing
- O: Exclusion Parkinson's disease

Ook hier werd gezocht naar recentere literatuur. Initieel leverde dit wel goede resultaten op: een update van de NICE richtlijn uit 2006 (20)(21). Deze hadden we aanvankelijk niet geïncludeerd wegens de gedateerde datum. Op dat moment was deze update wel nog niet voorhanden. Maar bij verder nakijken van de preview gingen voor de onderzoeksvragen van deze thesis geen aanpassingen aangebracht worden. Daarnaast werd nog een systematic review gevonden (19). Deze leverde echter weinig nieuwe informatie op.

3.1.4.4 Waardeer aanbevelingen op samenhang

De originele Duodecimrichtlijn en de twee weerhouden richtlijnen moesten in deze stap beoordeeld worden op samenhang. Hierbij werden drie stappen doorlopen:

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

Bij deze evaluatie was het van belang om terug te keren naar de oorspronkelijke klinische vraag en zoekstrategie in de geselecteerde richtlijnen. De gebruikte literatuur waarnaar gerefereerd, werd opgezocht. Vervolgens werd al de gevonden informatie vergeleken met de geformuleerde aanbevelingen. Belangrijk in deze evaluatie van samenhang is de beoordeling, samenvatting en interpretatie van de achterliggende evidentie.

Vooreerst werd een goede zoekstrategie beschreven bij de *evidence based* richtlijn over de behandeling van essentiële tremor. Ze beschrijven gedetailleerd hoe en waar men naar literatuur op zoek is gegaan. De consistentie tussen de zoekstrategie en de klinische vraag is goed. Ze gingen specifiek opzoek naar studies die een antwoord boden op de soorten behandeling van essentiële tremor, maar dus niet enkel specifiek naar bètablokkers. Per behandelingstype hebben ze een specifieke klinische vraag en zoekstrategie. Verder beschrijven ze helder per topic welke evidentie ze gebruikt hebben en hoe ze deze geïnterpreteerd en samengevat hebben (zie tabel 8). Vanuit deze samenvatting hebben ze dan hun aanbeveling geformuleerd (zie tabel 9).

Classification of evidence

Class I: Prospective, randomized, controlled clinical trial with masked outcome assessment, in a representative population. The following are required:

a) Primary outcome(s) clearly defined.
b) Exclusion/inclusion criteria clearly defined.
c) Adequate accounting for drop-outs and cross-overs with numbers sufficiently low to have minimal potential for bias.
d) Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups or there is appropriate statistical adjustment for differences.

Class II: Prospective matched group cohort study in a representative population with masked outcome assessment that meets a–d above OR a RCT in a representative population that lacks one criteria a–d.

Class III: All other controlled trials including well-defined natural history controls or patients serving as own controls in a representative population, where outcome is independently assessed or independently derived by objective outcome measurement.*

Class IV: Evidence from uncontrolled studies, case series, case reports, or expert opinion.

*Objective outcome measurement: an outcome measure that is unlikely to be affected by an observer's (patient, treating physician, investigator) expectation or bias (e.g., blood tests, administrative outcome data).

Tabel 8: Classificatie van de evidentie gebruikt bij de evidence based richtlijn over de behandeling van essentiële tremor

Classification of recommendations

A = Established as effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population. (Level A rating requires at least two consistent Class I studies.)
B = Probably effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population. (Level B rating requires at least one Class I study or at least two consistent Class II studies.)
C = Possibly effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population. (Level C rating requires at least one Class II study or two consistent Class III studies.)
U = Data inadequate or conflicting given current knowledge, treatment is unproven.

Tabel 9: Classificatie van de aanbevelingen gebruikt bij de evidence based richtlijn over de behandeling van essentiële tremor

Voor de multidisciplinaire richtlijn over de ziekte van Parkinson werd hetzelfde onderzocht. Deze richtlijn is voor een deel gebaseerd op de NICE-richtlijn (21). In de adaptatie hiervan werd, zoals in deze thesis, de ADAPTE procedure gebruikt. Per hoofdstuk en paragraaf is een systematische zoekactie verricht. De NICE-richtlijn gaf al antwoord op een deel van de geformuleerde onderzoeksvragen. Hierbij is de wetenschappelijke onderbouwing uit de NICE-richtlijn samengevat in het Nederlands. Voor de onderzoeksvragen die nog niet door de NICE-richtlijn beantwoord werden, is er een literatuuronderzoek verricht. Dit geldt ook voor de onderzoeksvragen in de NICE-richtlijn waarbij de literatuur als gedateerd werd bevonden. De manier hoe ze hebben gezocht werd helder en duidelijk beschreven. De in de NICE-richtlijn gehanteerde gradering van de evidentie werd omgezet in een CBO-gradering (Centraal Begeleidingsorgaan, Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg) volgens conversieschema's (zie tabel 10). De (methodologische) kwaliteit van de studies die voortkwamen uit de systematische literatuurzoektocht is beoordeeld met behulp van EBRO-literatuurbeoordelingsformulieren (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling) (22).

De beoordelingen van de verschillende artikelen staan per topic beschreven. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens samengevat in een conclusie. De belangrijkste evidentie waarop de conclusie werd gebaseerd stond telkens vermeld, zo ook de gradering van de evidentie (zie tabel 11).

CBO		NICE	
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau	DS Ia	Systematic review (with homogeneity)* of level-1 studies
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	DS Ib	Level-1 studies, which are studies: That use a blind comparison of the test with a validated reference standard (gold standard) In a sample of patients that reflects the population to whom the test would apply
B	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	DSII	Level-2 studies or Systematic reviews of level-2 studies Level-2 studies are studies that have only one of the following: Narrow population (the sample does not reflect the population to whom the test would apply) Use a poor reference standard (defined as that where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') The comparison between the test and reference standard is not blind Case–control studies
C	Niet-vergelijkend onderzoek	DS III	Level-3 studies or Systematic reviews of level-3 studies: Studies that have at least two or three of the features listed above by level-2 studies
D	Mening van deskundigen	DS IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience without explicit critical experience, based on physiology, bench research or 'first principles'

**Homogeneity means there are no or minor variations in the directions and degrees of results between individual studies that are included in the systematic review. DS = Diagnostic study*

Tabel 10: Methodologische criterialijst CBO versus evidentieniveaus NICE

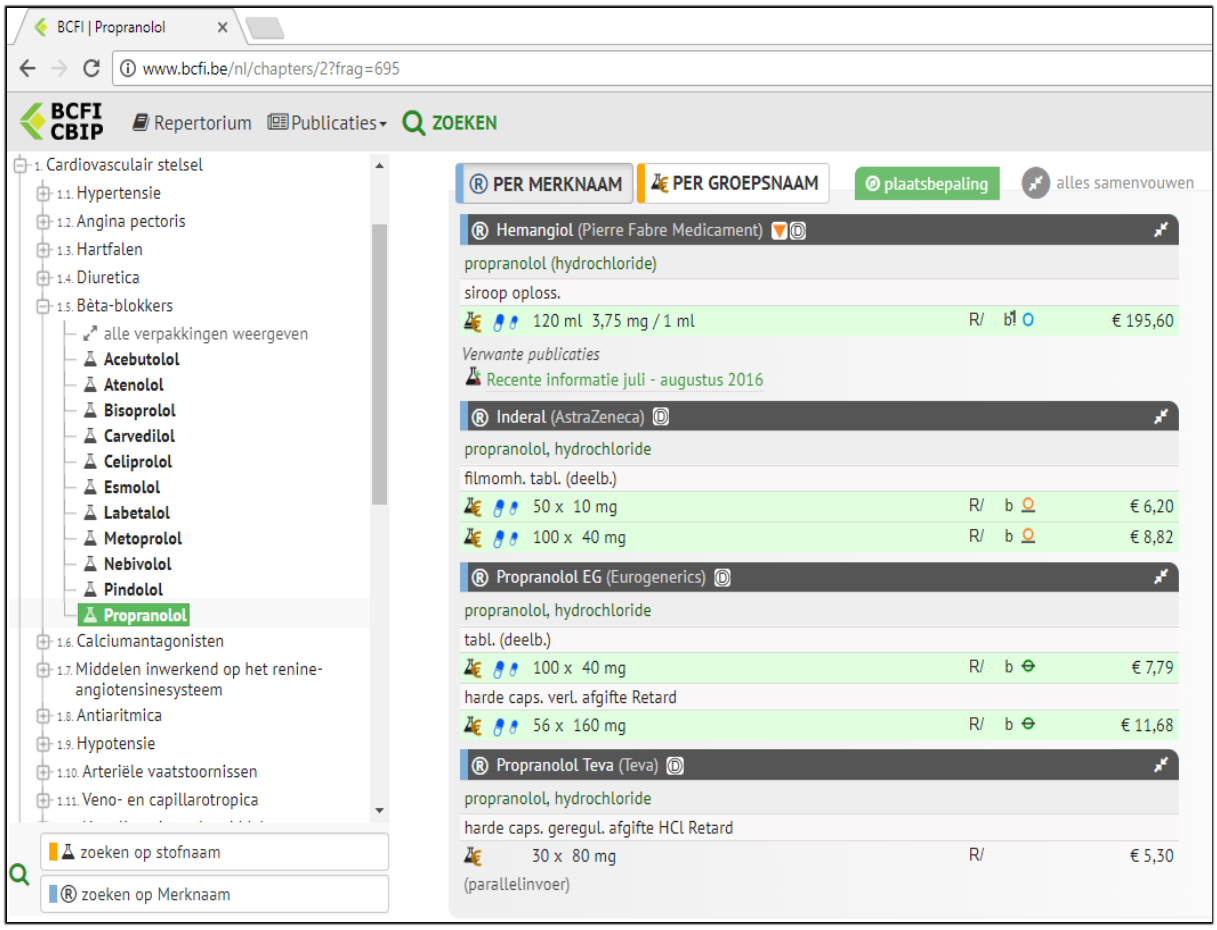
	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Eén onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Tabel 11: Conclusieniveau 's

3.1.4.5 Waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid

Er werd een Amerikaanse en een Nederlandse richtlijn weerhouden, de Duodecimrichtlijn is van oorsprong Fins. Door deze internationaliteit is deze stap dan ook onmisbaar. Er werd nagegaan of de aanbevelingen in de verschillende richtlijnen ook in de Belgische zorgcontext toepasbaar waren. Vooral expertise, infrastructuur en terugbetaling waren hierin belangrijk. Voor de klinische vraag over bètablokkers stelde zich geen probleem. Propranolol is namelijk beschikbaar op de Belgische markt (zie figuur 1) (23).

Een opmerking hierbij is dat Propanolol 80 mg retard niet terugbetaald wordt. Een doos van 30 tabletten kost 5,30 euro waardoor de prijs in vergelijking met andere dosages snel kan oplopen. Namelijk alle andere dosages zijn een stuk goedkoper voor de patiënt. Bijvoorbeeld een doos van 100 tabletten van Propranolol 40mg heeft als totaalprijs 7,79 euro maar de patiënt betaalt hier maar 1,13 euro voor (en 0,68 euro als men een verhoogde terugbetaling heeft) (zie tabel 12).



Figuur 1: BCFI (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) Propranolol

Product	Aantal tabletten	Prijs publiek	Remgeld/verhoogde terugbetaling	Prijs per tablet
Propranolol Teva 80mg retard	30 tabletten	5,30 euro	5,30/ 5,30 euro	0,177 / 0,177 euro
Propranolol EG 160mg retard	56 tabletten	11,68 euro	2,46/ 1,48 euro	0,044 / 0,026 euro
Inderal 10 mg	50 tabletten	6,20 euro	0,85/ 0,73 euro	0,017 / 0,015 euro
Inderal 40mg	100 tabletten	8,82 euro	2,25/ 1,82 euro	0,023 / 0,018 euro
Propranolol 40 mg	100 tabletten	7,79 euro	1,13/ 0,68 euro	0,011 / 0,007 euro

Tabel 12: Prijsvergelijking Propranolol

In de Amerikaanse richtlijn over de behandeling van essentiële tremor worden ook nog andere bètablokkers bestudeerd. Hiervan zijn Pindolol en Nadolol niet voorhanden op de Belgische markt. Pindolol is namelijk sinds 2016 niet meer beschikbaar op de Belgische markt. Atenolol, Metoprolol en Sotalol zijn wel ter beschikking op de Belgische markt. Propranolol is het meest bestudeerde product, de andere bètablokkers komen ook aan bod maar worden niet aangeraden wegens te weinig bewijskracht zowel in vergelijking met Propranolol als in de vergelijking met placebo.

Voor de vraag naar technisch onderzoeken in de differentiaal diagnostiek met de ziekte van Parkinson bracht deze onderzoeksvraag een belangrijke beperking aan het licht. In België kan men, wettelijk bepaald, als huisarts geen SPECT-scan met presynaptische dopaminetransportertracers (DAT) aanvragen (24). Een aanvraag door een huisarts wordt niet aanvaard in kader van de terugbetaling door het RIZIV. Dit kan enkel door een neuroloog of een neuropsychiater aangevraagd worden. Dus praktisch zou dit betekenen dat men de patiënt hiervoor eerst zou moeten doorsturen naar desbetreffende specialist.

3.1.5 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

In deze concluderende stap werd besloten welke aanbevelingen van de oorspronkelijke Duodecimrichtlijn moesten geadapteerd worden. Hiertoe werden de oorspronkelijke aanbevelingen met de informatie uit de geselecteerde richtlijnen en ander EBM-materiaal vergeleken.
Voor de eerste klinische vraag is een mineure adaptatie vereist. Dit wordt specifieker weergegeven in de tweede fase, paragraaf 3.2 “de adaptatiefase“. Omdat er betreffende vraag 4 geen aanbeveling in de huidige Duodecimrichtlijn aanbod komt, is ook hier een adaptatie vereist. Ook dit wordt verder beschreven in dezelfde adaptatiefase.

3.1.6 Nazicht door leescommissie

Alle gegevens van de voorgaande stappen werden systematisch vastgelegd in de matrix. In juli 2017 werd deze matrix voorgelegd aan de leescommissie van EBMPracticeNet ter tussentijdse controle van de methodologie van de screeningsfase. Paul Van Royen las in naam van de leescommissie vervolgens alle resultaten van voorgaande stappen kritisch na. Dit nazicht toonde dat stap 5 onvoldoende transparant was. Verder werd nog aangeraden om Belgische bronnen zoals BCFI te raadplegen.
De adaptatiefase werd aangevat nadat de nodige aanpassingen doorgevoerd waren. Er werd aanbevolen tot een mineure adaptatie (Bijlage 9.7).

3.2 Adaptatiefase

3.2.1. De eerste versie

Voor het ontwikkelen van de eerste versie wordt vertrokken vanuit de oorspronkelijke richtlijn van Duodecim. Indien de aanbevelingen met hun toelichting en basis overeenkomen met de aanbevelingen van de Duodecimrichtlijn en hun *evidence summaries*, dan blijft de tekst ongewijzigd. Indien er afwijkingen zijn, wordt de tekst van Duodecim herschreven, zoals hier het geval is. Voor elke klinische vraag werd een aangepaste aanbeveling geformuleerd. De volledige geadapteerde richtlijn kan men terugvinden in bijlage 9.5.

Klinische vraag 1: Wat is het effect van bètablokkers in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?

Kernboodschap

- Wij suggereren om Propranolol 20-80 mg, 2 tot 3x daags (eventueel als retard-vorm) te gebruiken in de behandeling van essentiële tremor afhankelijk van de bestaande comorbiditeiten en mogelijke nevenwerkingen. (GRADE 2C)

Toelichting van de aanbeveling

- Propranolol 20-80mg (eventueel retard-vorm) 2-3 maal per dag, kan worden gebruikt in de behandeling van essentiële tremor zowel van de ledematen als van het hoofd. Wel zijn er nevenwerkingen beschreven waar men rekening mee dient te houden vooraleer gestart wordt met de behandeling.
    - Mogelijke nevenwerkingen: hypotensie, bradycardie en depressie
    - Contra indicaties: Sick Sinus Syndrome en tweede- of derdegraads atrioventriculair blok
    - Als voordeel: profylaxe migraine, secundaire cardiovasculaire preventie, podiumvrees
- Andere bètablokkers zoals Atenolol, Sotalol, Pindolol, Nadolol en Metoprolol worden niet aangeraden wegens te weinig bewijskracht zowel in de vergelijking met Propanolol als in de vergelijking met placebo.

Klinische vraag 4: Welke technische onderzoeken zijn nodig bij patiënten met tremor om de ziekte van Parkinson uit te sluiten?

Kernboodschap

- Indien diagnostische twijfel bestaat, indien er sprake is van een onbegrepen tremor of indien het vermoeden bestaat dat meerdere aandoeningen naast elkaar bestaan (zoals vasculair parkinsonisme samen met de ziekte van Parkinson, of medicamenteus geïnduceerd parkinsonisme samen met de ziekte van Parkinson), suggereren wij om een SPECT-scan met een presynaptische dopaminetransportertracer (onder meer 123 IFP-of 123I-b-CIT) te laten uitvoeren via een verwijzing naar een neuroloog/neuropsychiater. (GRADE 2A)

Toelichting van de aanbeveling

- Een SPECT-scan met een dopaminetransportertracer moet enkel gebruikt worden wanneer twijfel bestaat omtrent de diagnose of wanneer men niet weet of meerdere aandoeningen naast elkaar bestaan. Het is zeker niet de bedoeling om dit bij elk persoon met tremor te doen gezien het een duur onderzoek is met inherente straling en een radioactieve merker.
- Het is niet mogelijk om een SPECT-scan rechtstreeks aan te vragen als huisarts. Dit wordt niet aanvaard in kader van de terugbetaling door het RIZIV. Enkel een specialist in neurologie of neuropsychiatrie kan dit aanvragen.

3.2.2. Toekenning van GRADE

Elke aanbeveling kreeg tevens een 'GRADE' toegekend, een uniforme code voor de kwaliteit van de evidentie (weergegeven door een lettercode) en de sterkte van de aanbeveling (weergegeven door een cijfer). De correcte verwoording van de aanbeveling werd gebruikt volgens de toegekende 'GRADE'. In stap 3.2.1 wordt de GRADE al vermeld. In de toekenning van een GRADE voor de eerste klinische vraag is BMJ ons voor geweest. De *clinical evidence* over essentiële tremor vat alle gevonden literatuur samen en kent hier een GRADE aan toe (16). Voor de behandeling van essentiële tremor met bètablokkers, meer bepaald Propranolol, kennen zij een GRADE 2C toe.
Deze toekenning werd nogmaals kritisch bekeken. De aanbeveling is gebaseerd op verschillende randomised clinical trails (RCT's) met wisselende methodologische kwaliteit. Het aantal deelnemers van de verschillende RCT's is bijvoorbeeld beperkt, variërend van 15 tot 25 patiënten. Zo ook is de opvolging vaak kort, soms zelfs maar een aantal weken. Daarnaast was er heterogeniteit in de manier waarop men het effect van de medicatie evalueerde tussen de afzonderlijke RCT's. Hierdoor wordt een C toegekend. Als graad van aanbeveling wordt een 2 toegekend. Essentiële tremor is een benigne pathologie waarvoor geen oorzakelijke behandeling bestaat. Bètablokkers kunnen hun klachten verminderen maar hebben ook verschillende bijwerkingen. Daarom moeten bij elke patiënt de voordelen ten opzichte van de nadelen worden overwogen.

De aanbeveling over technische onderzoeken krijgt een GRADE 2A. De aanbeveling is gebaseerd op verschillende RCT's van voldoende methodologische kwaliteit en omvang waardoor een A wordt toegekend. Als cijfer wordt tot een 2 besloten. Enkel bij diagnostische twijfel moet er een SPECT-scan met een presynaptische dopaminetransportertracer worden overwogen, gezien alleen in deze gevallen de voordelen zullen doorwegen op de nadelen. Daarnaast heeft het onderzoek een stralenbelasting en een hoge financiële kost.

Kwaliteit van het bewijs (≈ NIVEAUS 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 het vertrouwen in de schatting van het effect en zou deze schatting mogelijk 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 wij suggereren iets niet te doen "

Tabel 13: Een verkort en pragmatisch overzicht om GRADE toe te kennen

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

Tabel 14: Samenvattende tabel GRADE

3.3 Implementatiefase

3.3.1. Peer review

Tijdens de peer review opteerden we om onze eerste versie van de aanbevelingen voor te stellen in 2 seminariegroepen met huisartsen-in-opleiding (HAIO's) en in 2 lokale kwaliteitsgroepen (LOK-groepen). Deze presentaties vonden plaats tussen november 2017 en januari 2018. Praktisch hield dit in dat we een korte presentatie gaven met theorie over essentiële tremor en waarbij we het project uitlegden. Vervolgens presenteerden we de nieuw-geformuleerde aanbevelingen. Hierna volgde een geleide discussie. Aan het einde vroegen we de deelnemers om de invulformulieren in te vullen.
In totaal beoordeelden 48 artsen de aangepaste aanbevelingen.

	Aantal deelnemers	Plaats
Seminariegroep o.l.v. Dr. F. Van Wouwe	13	Leuven
Seminariegroep o.l.v. Dr. K. Frijns	12	Mechelen
LOK-groep Dr. S. Aertgeerts	6	Wilsele
LOK-groep Dr. M. Thys	17	Mechelen

Tabel 15: Peer review door 48 artsen

Volgende vragen (zie ook bijlage 9.6) werden gebruikt om achteraf de resultaten efficiënt te verwerken. Van de geleide discussie werd een audio-opname gemaakt, dit vooral om eventuele discussiepunten/algemene bemerkingen op te vangen.

--> **Medicamenteuze behandeling van essentiële tremor**
Uit praktische overwegingen worden hier klinische vraag 1 (bètablokkers) en klinische vraag 2 (anti-epileptica en benzodiazepines) samen behandeld. Klinische vraag 2 komt aan bod in de thesis van Steenwegen Lore. Voor de andere vragen (4 en 5) van de invulformulieren verwijs ik graag naar de thesis van Steenwegen Lore.

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/NEEN, omdat:

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

- JA/NEEN, omdat:

--> **Differentiaal diagnose met de ziekte van Parkinson**
Voor deze thesis zijn alleen vraag 6 en vraag 7 van toepassing.
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/NEEN, omdat

		LOK LORE: 17 deelnemers	Seminarie LORE: 12 deelnemers	Seminarie HENDRIK: 13 deelnemers	LOK HENDRIK: 6 deelnemers
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?	**Welke medicatie gebruikt u in de behandeling van essentiële tremor en in welke dosis?**	• **16/17 Propranolol**, dosages van 10 tot 160 mg per dag. Dosages van 40 à 80 mg per dag worden meest beschreven • **1/17 Bisoprolol** 5mg 1x per dag	• **10/12 Propranolol**, dosages van 20mg tot 160mg • **2/12 blanco**	• **11/13 Propanolol**, te starten met laagste dosis 10mg en zo nodig stapgewijs optitreren naar maximale dosis van 3 x 80mg • **2/13 Bisoprolol**	• **5/6 Propanolol**, 10-20 mg on demand, stapgewijs optitreren • **1/6 Bisoprolol**
	Start u zelf op of verwijzing?	• **16/17** artsen geeft aan **zelf op te starten** • **1/17** artsen **verwijst meteen** door	• **8/12** artsen geven aan **zelf op te starten** • **4/12** artsen **verwijst meteen** door	• **10/13** artsen geeft aan **zelf op te starten** • **3/13** artsen **verwijst meteen** door	**6/6** artsen geven aan **zelf op 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: 5/13 • Zeer problematische tremor: 1/13	**2/8** artsen die zelf medicatie opstarten, zullen toch doorverwijzen indien: • Twijfel over diagnose en DD: 1/8 • Persisterende klachten: 1/8	**10/13** artsen die zelf medicatie opstarten, zullen toch doorverwijzen indien: • Twijfel over diagnose en DD: 5/10 • Indien geen/onvoldoende effect van medicatie: 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: 1/6
Vraag 2: Na het lezen van deze aanbevelingen, is uw keuze van medicamenteuze aanpak van essentiële tremor gewijzigd?	**JA**	**6/17** artsen	**6/12** artsen	**4/13** artsen	**1/6** artsen
	NEE	**11/17** artsen	**6/12** artsen	**9/13** artsen	**5/6** artsen

Vraag 3: Vindt u de aanbevelingen duidelijk en hanteerbaar in de Vlaamse huisartsenpraktijk?	**JA**	**16/17** artsen	**12/12** artsen	**12/13** artsen	**5/6** artsen
	NEE	**1/17** artsen	**0/12** artsen	**1/13** artsen	**1/6** artsen
Vraag 6: Indien u de ziekte van Parkinson vermoedt bij een patiënt met tremor, welke technische onderzoeken vraagt u aan?	**JA**	**1/17** artsen: • Labo (TSH)	**2/12** artsen: • MRI hersenen • CT schedel	**3/13** artsen: • Labo (TSH)	**3/6** artsen: • Labo (TSH)
	NEE	**16/17** artsen	**10/12** artsen	**10/13** artsen	**3/6** artsen
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**	**1/17** artsen: • In samenspraak met specialist een SPECT aanvragen	**2/12** artsen: • Doorverwijzen naar een neuroloog voor een SPECT	**0/13** artsen	**0/6** artsen
	NEE	**16/17** artsen	**10/12** artsen	**13/13** artsen	**6/6** artsen

Tabel 16: Samenvattende tabel peer review

Zoals eerder aangehaald zal hier enkel gesproken worden over de behandeling met bètablokkers en over de technische onderzoeken in de differentiaal diagnostiek (zie tabel 16).

Vraag 1:
Van de 48 artsen gaven er 42 aan Propranolol te gebruiken, 4 van de 48 artsen Bisoprolol, 2 artsen onthielden zich. De doseringen liepen op van 10-160 mg per dag. De meesten zaten tussen 40-80 mg per dag. Anderen haalden een stapsgewijze ophoging aan, afhankelijk van het gewenste effect of zich instellende nevenwerkingen.
Het merendeel van de artsen (40/48) starten zelf medicatie op wanneer er zekerheid is over de diagnose. De overige 8 artsen waren eerder geneigd om direct door te verwijzen wegens onzekerheid of te beperkte kennis. Dit was voornamelijk zo in de seminariegroepen (7/8) dewelke vertegenwoordigd werden door jonge artsen in opleiding.
Van de 40 artsen die aangaven zelf op te starten zouden er toch 28 zijn die doorverwijzen indien twijfel bestaat betreffende hun diagnose of indien onvoldoende effect bekomen wordt of teveel nevenwerkingen optreden met de medicatie. Een aantal artsen gaf ook aan de vraag van de patiënt in rekening te brengen, indien bijvoorbeeld de ICE (Ideas, Concerns, Expectations) sterk aanleunt naar een doorverwijzing.

Vraag 2:
De resultaten in tabel 16 hebben wat verduidelijking nodig. Met betrekking tot mijn klinische vraag kwamen hier weinig resultaten uit. 46/48 artsen gaven aan reeds kennis te hebben van een bètablokker als behandeling van essentiële tremor. Een aantal hadden wel hun bemerkingen bij de mogelijkheid tot de maximale dosering. Ook hier werd weer gesproken over een stapsgewijze aanpak, laagste dosis starten en stijgen in dosering afhankelijk van de noodzaak/nevenwerkingen. Maar toch vonden verschillende artsen (17/48) dat hun aanpak gewijzigd was door deze nieuwe aanbeveling. Dit komt doordat hier gesproken wordt over alle medicamenteuze behandelingsopties van essentiële tremor en dus ook anti-epileptica en benzodiazepines, dewelke besproken worden in de thesis van Steenwegen Lore. Het was voornamelijk op dit vlak dat hun aanpak gewijzigd werd.

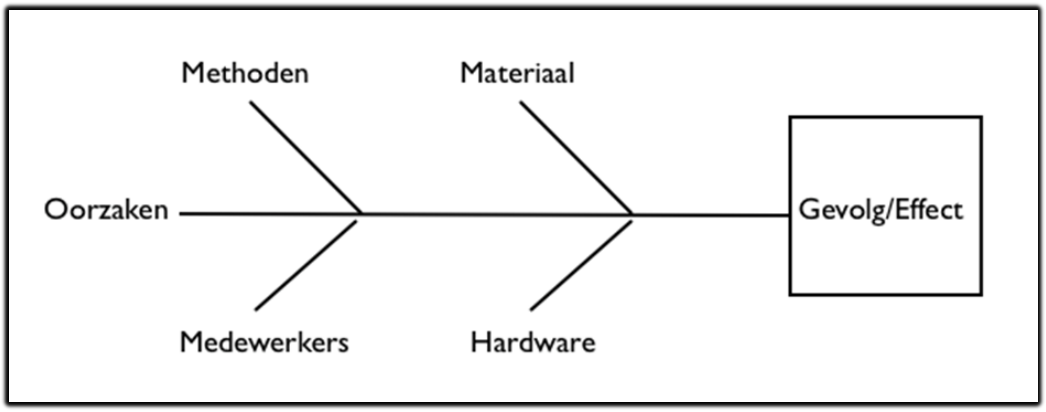
Vraag 3:
45 van de 48 artsen vonden de aanbeveling rond het gebruik van bètablokkers duidelijk en hanteerbaar in de Vlaamse huisartsenpraktijk. Een minpunt was dat over Bisoprolol (Emconcor) niet gesproken wordt. Dit is namelijk een zeer frequent gebruikte bètablokker in de Vlaamse huisartsenpraktijk.

Vraag 6:
Als antwoord op de vraag welke technische onderzoeken men aanvraagt indien men de ziekte van Parkinson vermoedt bij een patiënt met tremor, gaven 39 van de 48 artsen aan geen technische onderzoeken aan te vragen. De overige artsen zouden een bloedonderzoek met ondermeer een TSH-bepaling (7/9), een CT schedel (1/9) of een MRI hersenen (1/9) overwegen.

Vraag 7:
Op 3 artsen na gaven alle artsen aan dat de aanbeveling hun handelen niet had beïnvloed. Dit is te kaderen in het feit dat, indien men als huisarts denkt aan de ziekte van Parkinson, men direct zou doorverwijzen naar de neuroloog, gezien de diagnosestelling en behandeling ervaren wordt als specialistische materie. Ook het feit dat men als huisarts geen SPECT-onderzoek kan aanvragen, heeft hier zeker mee te maken. De overige 3 artsen zouden eerst overleg plegen met een neuroloog om eventueel al iets te kunnen ondernemen vooraleer de patiënt bij de neuroloog terecht kan.

3.3.2. Formuleren van praktijkconsensus

Als laatste stap van de implementatiefase opteerden wij om een praktijkconsensus te formuleren aan de hand van een analyse volgens het visgraat -of ishikawadiagram (9). Het vooropgestelde einddoel is de publicatie van onze geadapteerde richtlijn op het elektronisch platform van EBMPracticeNet, maar dit is echter niet haalbaar in dit beperkt tijdskader.



Figuur 2: Visgraat –of ishikawadiagram

Voorbereiding: Er wordt in de praktijk, waar men de opleiding tot huisarts loopt, informatie verstrekt rond het doel en de praktische uitvoering van de praktijkconsensus.

- Aflijnen van het onderwerp: beperk de praktijkconsensus tot één haalbaar aspect.
- Beschrijving van de dagelijkse praktijk in een casus: hoe wordt er nu gehandeld in de praktijk?
- Analyseer het kwaliteitsprobleem: hierbij werd er gebruik gemaakt van het visgraat -of ishikawadiagram.
- Formuleer een consensus

1. Aflijnen van het onderwerp

Om het onderwerp beperkt te houden, heb ik ervoor gekozen om de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor te behandelen, meer bepaald het gebruik van bètablokkers. Dit leek mij het meest nuttige om te bespreken voor de praktijk waarin ik momenteel HAIO ben.

2. Beschrijving van de dagelijkse praktijk met een casus

50 jarige, man

- Anamnese:
  - Komt ter bespreking van een recent genomen nuchtere bloedname dewelke volledig normaal was.
  - Als tweede puntje op zijn agenda: sinds aantal jaren beven in beide armen. Erger bij stress en beter in het weekend, zeker na een trappist.
    - ICE:
      - Ideas: /
      - Concerns: Niet bezorgd, hinderlijk
      - Expectations: Kan er iets aan gedaan worden?
  - Opa had hetzelfde probleem
- Klinisch onderzoek
  - Houdings -en actietremor
  - Geen rusttremor
  - Bilateraal symmetrisch
  - Neurologisch onderzoek: normaal
  - Hart -en longonderzoek: normaal
  - Bloeddruk: 130/80 mmHg
  - Polsfrequentie: 71/min
- Medische voorgeschiedenis: appendectomie
- Medicatie: geen
- Tabak: negatief
- Alcohol: sporadisch

Tentatieve diagnose

- Sterk vermoeden essentiële tremor

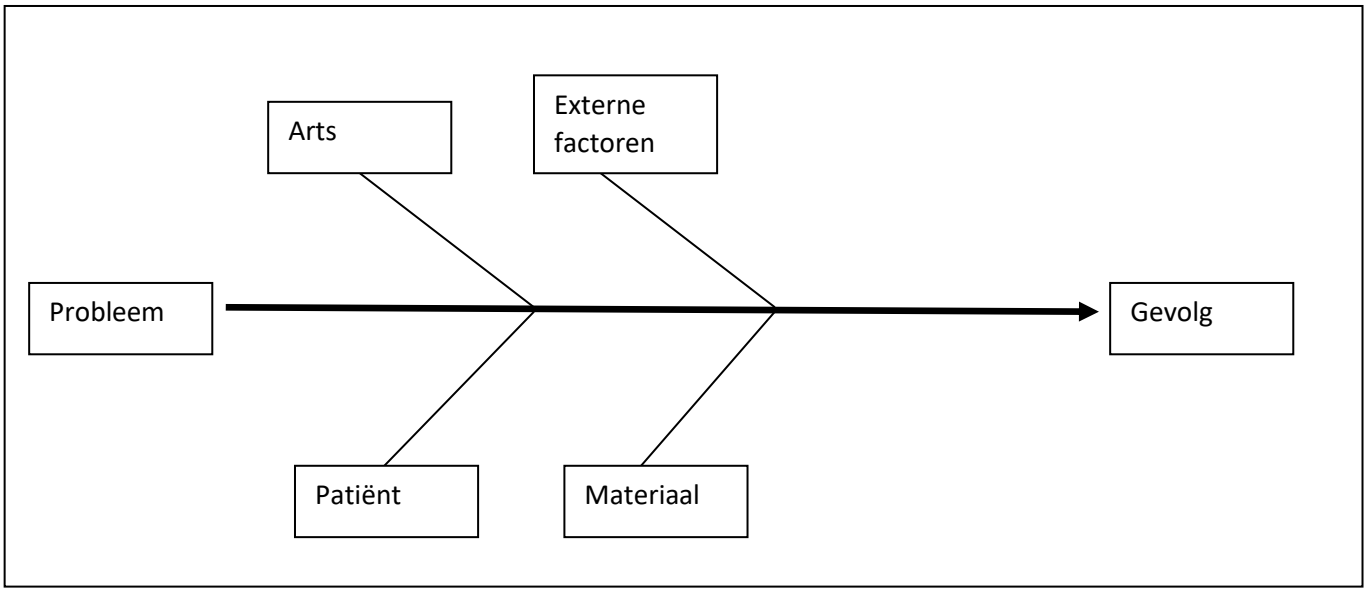
Behandeling:

- Bisoprolol (staal): 2x 2,5mg per dag
- Controle binnen 2 weken, of sneller indien nodig

Zoals eerder aangehaald is essentiële tremor geen klacht waarmee de patiënten vaak naar de huisarts komen. Als dit dan toch wordt besproken, is dit vaak als extra puntje op de agenda waarvoor niet veel tijd meer overschiet. De realiteit leert ons ook dat het elektronisch medisch dossier nog niet altijd even goed wordt gebruikt, met specifiek een goede codering van een probleem/diagnose/pathologie. Dit alles zorgde ervoor dat ik na de AUDIT op de patiëntenpopulatie van mijn praktijk weinig resultaten had. Van deze resultaten was de bovenstaande casus het meest bruikbaar.

3. Analyseer het kwaliteitsprobleem

Probleem: De behandeling is “fout” volgens de aanbeveling



Figuur 3: Visgraat –of ishikawadiagram toegepast op de casus

Arts:

- Barrière:
    - Er is weinig kennis/ervaring over deze pathologie omdat het geen frequente aanmeldingsklacht is.
    - Artsen weten dat een bètablokker werkt maar zijn meer vertrouwd met andere bètablokkers zoals Bisoprolol.
    - Goede resultaten, weinig nevenwerkingen met Bisoprolol. Dit weet men door ervaring met Bisoprolol bij andere indicaties.
    - Voor de arts is dit een benigne pathologie en dus een geruststellende klacht. Het is geen alarmerend verhaal en er is enkel een symptomatische behandeling mogelijk. Men weet als arts dat het een “*trial and error*” behandeling zal worden.

Patiënt

- Barrière
    - Voor de patiënt is dit een hinderlijke klacht en hij zou hier graag mee geholpen worden. De arts en patiënt zitten hierover niet volledig op dezelfde golflengte.
    - Patiënt kent zijn aandoening niet. Hij weet dus niet dat een oorzakelijke behandeling niet voorhanden is.
    - Geen aanvaarding van zijn aandoening.

Materiaal

- Barrière
    - Er zijn geen bronnen/richtlijnen/evidence gebruikt.
    - Bisoprolol is een veelgebruikt medicament waarvan verschillende stalen aanwezig zijn op de huisartsenpraktijk.
    - Geen goede uitleg verschaft (bijvoorbeeld geen patiëntenfolder gebruikt)

Externe factoren

- Barrière
    - Er zijn verschillende stalen Bisoprolol/Emconcor op de praktijk.

4. Formuleer een consensus

Praktijkconsensus:

- Toepassing aanbeveling richtlijn via een stapsgewijze opbouw: “Propranolol 20-80 mg, 2 tot 3x daags (eventueel als retard-vorm)”. Men gaat starten met de laagste dosis Propranolol en dan stapsgewijs opbouwen afhankelijk van de gewenste effecten of ongewenste nevenwerkingen. Indien een goede dosis is behaald, kan men proberen om over te schakelen naar een retard-vorm.
- Tweede keuze van bètablokker: Bisoprolol. Bijvoorbeeld te proberen als Propranolol niet verdragen wordt.
- Betere uitleg verschaffen over de pathologie via een patiëntenfolder. Er werd geopteerd om deze te gebruiken van de patiëntvriendelijke maar toch betrouwbare sites van thuisarts.nl of gezond en wetenschap.
  https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/beven (25)
  https://www.thuisarts.nl/essentiele-tremor (26)

4. Discussie

Geneeskunde, met meer in bijzonder de huisartsgeneeskunde, is geen exacte wetenschap: het is zelden zwart of wit. Vandaar dat richtlijnen belangrijk zijn. Richtlijnen kunnen een leidraad bieden, ze kunnen de nodige handvaten bieden om een casus tot een goed einde te brengen. Het doel van dit proefschrift was dan ook een bestaande richtlijn te adapteren aan de Belgische zorgcontext zodat deze "*up to date*" is en bruikbaar voor de Belgische huisarts. In deze thesis werd de Duodecimrichtlijn betreffende essentiële tremor aangepast aan de Belgische zorgcontext maar ook aan de recente wetenschappelijke literatuur. Naast de aanpassing van de originele inhoud werd er ook gekozen om een extra toevoeging uit te voeren met betrekking tot de differentiaal diagnostiek. Niet enkel omdat deze eerder beperkt is in de originele Duodecim richtlijn, maar voornamelijk omdat essentiële tremor een uitsluitingsdiagnose is. De ziekte van Parkinson staat op nummer 1 in het lijstje met uit te sluiten ziektebeelden, vandaar ook onze nadruk hierop.
Dit gehele proces verliep aan de hand van een gestructureerd stappenplan, opgesteld door EBMPracticeNet. Ondanks deze structuur en verschillende begeleidingsmomenten kunnen enkele kritische opmerkingen weerhouden worden.

Om een aanpassing te doen heb je vergelijkingsmateriaal nodig. Er werd gezocht naar (inter)nationale richtlijnen over essentiële tremor maar al snel bleek deze zoektocht eerder beperkt resultaat op te leveren. Ook de andere soorten literatuur zoals *systematic reviews* en RCT's waren beperkt in aantal. Hierbij kan men de vraag stellen of wel alle bestaande richtlijnen werden teruggevonden. Er werd getracht om met alle bestaande databanken rekening te houden, doch was het niet eenvoudig om de juiste zoektermen te hanteren. Er werd geopteerd om alle databanken met dezelfde, weliswaar beperkte, zoektermen te doorzoeken.
Quasi al de gevonden resultaten behandelden de topic "medicamenteuze behandeling van essentiële tremor". Volgens het stappenplan moet men een vergelijking maken met een topic die al aanwezig is in de originele Duodecimrichtlijn, geen toevoeging. Maar door de klinische relevantie en de weinig beschikbare literatuur werd geopteerd om twee klinische vragen integraal te wijden aan de differentiaal diagnostiek met de ziekte van Parkinson, hetgeen in de originele Duodecim richtlijn slechts weinig aan bod komt.

Een richtlijn/aanbeveling is echter maar zo goed als de onderbouwende wetenschappelijke studies. Deze werden dan ook uitvoerig onderzocht. De studies die de aanbevelingen van de richtlijn over de medicamenteuze behandeling onderbouwen, bleken oude studies te zijn en vaak van slechte methodologische kwaliteit. Dit wordt weerspiegeld in de GRADE 2C, terug te vinden in de BMJ *clinical evidence*. De basis voor deze richtlijn is een richtlijn uit 2005. In de *update* van 2011 zijn er voor de bètablokkers geen goede nieuwe studies gevonden. Als aanvulling hierop, om te onderzoeken of er geen nieuwe studies zijn uitgevoerd tussen 2011 en nu, werd een zoektocht uitgevoerd (zie paragraaf 3.1.4.3) maar ook hieruit kwamen geen nieuwe studies.
Hetzelfde geldt voor de multidisciplinaire richtlijn, gebruikt voor klinische vraag 4. Als basis gebruikt deze richtlijn de NICE guideline uit 2006. De onderbouwende studies zijn oud maar wel van betere methodologische kwaliteit. In de zoektocht naar recentere literatuur werd de nieuwe *update* van de NICE guideline gevonden, maar hier werden geen aanpassingen aangebracht voor de onderzoeksvragen die in thesis aan bod kwamen. Uiteindelijk werd voor de aanbeveling besloten tot een GRADE 2A. Maar het toekennen van een gradering volgens het GRADE-systeem moet eveneens kritisch bekeken worden. Vooral het toekennen van het cijfer, meer bepaald de graad van de aanbeveling, blijft immers een afweging van de voor- en nadelen die een aanbeveling biedt aan de gebruiker. De kwaliteit of niveau van bewijskracht wordt weergegeven aan de hand van de letter. Voor de medicamenteuze behandeling betreft dit een 2C, de wetenschappelijke evidentie is bijgevolg zwak. Deze gradering impliceert dan ook dat meer onderzoek (liefst met een *randomized controlled trial*-design en/of met meerdere observationele studies van een hoge kwaliteit) noodzakelijk is.

Daarentegen wordt besloten tot een 2A voor de aanbeveling over de differentiaal diagnostiek, indien er diagnostische twijfel bestaat bij een patiënt met tremor. Dit impliceert dat verder onderzoek het vertrouwen in de schatting van het effect zeer waarschijnlijk niet zal veranderen.

De beperkte opbrengst van de zoektocht naar literatuur, zeker voor de medicamenteuze behandeling, komt wellicht door enerzijds het benigne karakter van de pathologie, anderzijds omdat het een eerder weinig klinisch relevant probleem is. Er is op het eerste zicht geen oorzakelijke behandeling beschikbaar. En ook al is dit een prevalent probleem in de populatie, toch is dit niet erg prevalent in de klinische praktijk. De patiënten komen hiervoor niet vaak naar een (huis)arts. Ze hebben dit probleem al jaren, soms geheel hun leven en ook vaak hebben familieleden hetzelfde probleem. Hierdoor treedt sneller aanvaarding op en wordt dit probleem al snel beschouwd als niet-relevant.

In de aanpassing van deze richtlijn zijn natuurlijk ook de ervaringen van de gebruikers, meer bepaald huisartsen en huisartsen-in-opleiding, essentieel. Dit werd voornamelijk getoetst tijdens de implementatiefase. Hierbij werd nogmaals duidelijk dat de theorie niet altijd volledig overeenstemt met de praktijk. De aanbeveling betreffende de medicamenteuze behandeling met bètablokkers is “Propranolol 20-80 mg 2-3x daags, eventueel als retard-vorm”. Al snel bleek dat er in de praktijk vaak anders gewerkt werd. Ten eerste wordt in de studies nooit gesproken over Bisoprolol, wel over andere bètablokkers zoals Atenolol, Sotalol, Pindolol, Nadolol en Metoprolol en dan specifiek dat deze niet worden aangeraden wegens te weinig bewijskracht (zowel in vergelijking met Propranolol als met placebo). Bisoprolol is echter wel een veelgebruikte bètablokker in de huisartsenpraktijk. Huisartsen hebben hiermee veel ervaring, door onder andere migraineprofylaxe en benigne ritmestoornissen. Veel artsen beschouwden dit dan ook als een minpunt/beperking van deze aanbeveling.

Daarnaast bleek uit de rondvraag dat artsen terecht vaak een bètablokker opstarten wanneer men zeker is van de diagnose essentiële tremor, maar eerder via een “*step up*” manier. Dit wil zeggen, starten met de laagste dosis om dan stapsgewijs op te bouwen afhankelijk van de noodzaak/nevenwerkingen. Anderen spraken dan weer van een “*on demand*” therapie, met andere woorden de patiënt zelf laten beslissen wanneer men iets inneemt, bijvoorbeeld bij momenten van exacerbaties bijvoorbeeld door stress.

Een andere opmerking was de hoge dosering van Propranolol. De bovengrens is 240 mg Propranolol per dag. Deze hoge doseringen blijken in de praktijk zelden of nooit gehaald te worden wegens teveel nevenwerkingen. Sterker nog, wanneer de reactie op therapie uitblijft of wanneer er nevenwerkingen optreden zijn de meeste artsen geneigd om door te sturen naar de neuroloog.
Tijdens de verwerking van de resultaten bleek ook dat er toch een verschil was qua beleid tussen ervaren huisartsen en huisartsen-in-opleiding. De meeste artsen starten zelf een behandeling bij een zekere diagnose, maar ervaren artsen zijn sneller geneigd dit te doen ook al is er een lichte onzekerheid naar de diagnose toe. Bij de jongere artsen zag men sneller een verwijzing naar een neuroloog. Vandaar opnieuw het belang van richtlijnen, zodat men hierop als (jonge) arts kan terugvallen bij onzekerheid.

De resultaten weergegeven in paragraaf 3.3.1 werden deels geëxtraheerd uit de vragenlijsten ingevuld door de artsen aan het einde van de discussie en deels uit de audio-opname. Daarmee is het goed mogelijk dat sommige artsen hun initiële mening al grotendeels hebben herzien en dus een beïnvloed resultaat hebben neergeschreven. Daarnaast was het beoogde doel polsen naar het klinisch handelen in de praktijk. Maar dit evolueerde eerder naar een theoretische denkoefening gedurende de discussie.

Gedurende de adaptatie over de differentiaal diagnostiek stelde zich nog een ander probleem. Het is namelijk als huisarts niet mogelijk om een SPECT-scan aan te vragen, dit is wettelijk zo vastgelegd. Het is aangewezen een SPECT-scan te laten uitvoeren indien er diagnostische twijfel bestaat, indien er sprake is van een onbegrepen tremor of indien het vermoeden bestaat dat meerdere aandoeningen naast elkaar bestaan (zoals vasculair parkinsonisme samen met de ziekte van Parkinson, of medicamenteus geïnduceerd parkinsonisme samen met de ziekte van Parkinson). Praktisch houdt dit in dat men als huisarts de patiënt moet doorverwijzen naar een neuroloog of neuropsychiater. Dit legt voor een stuk een “beperking” van deze thesis bloot. De neuroloog is bij deze pathologie vaak nog het spilfiguur en niet de huisarts. Theoretisch is dit een pathologie die behandeld zou kunnen worden door de huisarts maar in de praktijk zal dit maar al te vaak door de neuroloog gebeuren. In de rondvraag hadden de huisartsen zelf niet veel patiënten met essentiële tremor en al zeker niet zelf gediagnosticeerd. Dit voornamelijk omdat patiënten zelden hiervoor naar de huisarts komen. Daarbij komt dat wanneer een patiënt met de klacht ‘tremor’ komt en er lichte twijfel is, men toch vaak zal doorverwijzen naar de neuroloog om andere oorzaken uit te sluiten al dan niet met behulp van beeldvorming. Het is enkel in zeer duidelijke gevallen dat men als huisarts deze pathologie zelf behandelt. Vandaar onze optie om twee klinische vragen te wijden aan de differentiaal diagnostiek met de ziekte van Parkinson om de gebruikers van de richtlijn meer leidraad te kunnen geven in de differentiaal diagnostiek.

5. Conclusie

Deze thesis beschrijft het adaptatieproces van een bestaande richtlijn naar de Belgische zorgcontext. Samen met Steenwegen Lore heb ik dit getracht aan de hand van de handleiding, ter beschikking gesteld door de EBMPracticeNet. Voor de medicamenteuze behandeling met bètablokkers is een mineure adaptatie gebeurd. Voor de differentiaal diagnostiek met de ziekte van Parkinson aan de hand van technische onderzoeken, werd een aanvulling gedaan. De medicamenteuze behandeling met benzodiazepines en anti-epileptica en de differentiaal diagnostiek met de ziekte van Parkinson aan de hand van klinische kenmerken werden behandeld door Steenwegen Lore en zijn terug te vinden in haar master-na-master thesis.
De voorgestelde aangepaste aanbeveling over de medicamenteuze behandeling met bètablokkers is de volgende: “Wij suggereren om Propranolol 20-80 mg, 2 tot 3x daags (eventueel als retard-vorm) te gebruiken in de behandeling van essentiële tremor afhankelijk van de bestaande comorbiditeiten en mogelijke nevenwerkingen. (GRADE 2C)”
Voor de differentiaal diagnostiek met de ziekte van Parkinson betreffende de technische onderzoeken geldt volgende aangepaste aanbeveling: “Indien diagnostische twijfel bestaat, indien sprake is van een onbegrepen tremor of indien het vermoeden bestaat dat meerdere aandoeningen naast elkaar bestaan (zoals vasculair parkinsonisme samen met de ziekte van Parkinson, of medicamenteus geïnduceerd parkinsonisme samen met de ziekte van Parkinson) suggereren wij om een SPECT-scan met een presynaptische dopaminetransportertracer (onder meer 123 IFP-of 123I-b-CIT) te laten uitvoeren via een verwijzing naar een neuroloog/neuropsychiater. (GRADE 2A)”

Bij goedkeuring van de aanbevelingen door de finale leescommissie van EBMPracticeNet, zullen beide geadapteerde richtlijnen gepubliceerd worden op het elektronisch platform van EBMPracticeNet. Daardoor zullen ze vrij raadpleegbaar zijn voor alle Belgische huisartsen.

6. Bibliografie

1. Elan DL. Essential tremor. Handbook of Clinical Neurology. 2011;100:433-48
2. Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, et al. Adaptatie Duodecim Richtlijnen: Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. EBMPracticeNet, versie 5, 2016
3. The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0
4. Duodecim. Essential tremor. Duodecim Medical Publications Ltd; 2017
5. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009, https://www.agreetrust.org/ (april 2018)
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ 2008;336:995-998
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336:1049-1051
9. Ishikawa, K. Guide to quality control (1e ed.). Tokyo, Japan: Asian Productivity Organization; 1974. p. 226.
10. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2011 Nov 8;77(19):1752-5
11. Bloem BR, Van Laar T, Keus SHJ, et al. namens de Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2006-2010. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2010
12. 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
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: A national clinical guideline, 2010
14. Draijer LW, Folmer H. Farmacotherapeutische richtlijn Essentiële tremor, Nederlands Huisartsen Genootschap 2007
15. Draijer LW, Eizenga WH, Sluiter A. NHG-Standaard Ziekte van Parkinson, Huisarts Wet 2011:54(7):380-92
16. Zesiewicz TA, Kuo S. Clinical Evidence: Essential Tremor. Clinical Evidence 2015;12:1206
17. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, et al. Practice Parameter: Therapies for essential tremor
Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005;64:2008–2020
18. Elias WJ, Shah BB, et al. Tremor. JAMA. 2014;311(9):948-954
19. Suwijn SR, Van Boheemen C, De Haan R, et al. The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review. EJNMMI Research 2015; 5:12
20. NICE. Parkinson's disease in adults (NICE clinical guideline 71). London,UK; 2017
21. NICE. Parkinson's disease. Diagnosis and management in primary and secondary care (NICE clinical guideline 35). London, UK: National collaborating centre for chronic conditions;2006.
22. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Evidence-based Richtlijnontwikkeling Handleiding voor werkgroepleden. November 2007
23. BCFI Betablokkers Propranolol, 2018, http://www.bcfi.be/nl/chapters/2?frag=695 (april 2018)

24. Wet vaststelling van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen inzake verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen van 16 december 2015, Belgisch Staatsblad 24 december 2015, 77697-77704.
25. Gezondheid en wetenschap Beven (essentiële tremor), 2013, https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/beven (april 2018)
26. Thuisarts.nl Ik heb een essentiële tremor, 2018, https://www.thuisarts.nl/essentiele-tremor/ik-heb-essentiële-tremor (april 2018)

7. Dankwoord

In de eerste plaats wil ik mijn medeauteur Lore Steenwegen ontzettend bedanken. Onze samenwerking verliep perfect en zorgde voor een beter resultaat.

Ik wil mijn promotor Prof. Dr. Marc Van Nuland bedanken voor zijn continue bereikbaarheid, kritisch nazicht en positieve aanmoediging. Daarnaast wil ik ook co-promotor en praktijkopleider Dr. Sven Aertgeerts, maar ook mijn andere collega's bedanken voor hun hulp bij het uitwerken van de praktijkconsensus.

De leden van EBMPracticeNET, met in het bijzonder Dr. Nicolas Delvaux, wil ik bedanken voor de aangeboden handleiding en de nuttige feedback tijdens de overlegmomenten.

Verder wil ik ook mijn vriendin, familie en vrienden bedanken voor hun steun en zorg nu en tijdens mijn gehele opleiding.

8. Afkortingen

123I-b-CIT: Iodine-123-beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyltropane)
123I-FP-CIT: Iodine-123 fluoropropyl carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyltropane)
AGREE: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Instrument
BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BMJ: British Medical Journal
CBO: Centraal Begeleidingsorgaan
CEBAM: Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine
CT: Computerized tomography
DAT-scan: Dopaminetransportertracer
EBM: Evidence based medicine
ERBO: Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling
FOD: Federale Overheidsdienst
GIN: Guidelines International Network
GRADE: Grade of recommendations
HAIO: Huisarts in opleiding
HGR: Hogere Gezondheidsraad
ICE: Ideas, concerns en expectations
JAMA: Journal of the American Medical Association
KCE: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg
LOK: Lokaal kwaliteitsgroep
MRI: Magnetic resonance imaging
NEJM: New England Journal of Medicine
NGC: National Guideline Clearinghouse
NHS: National Health Service
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
PICO: Patient, interventie, comparison en outcome
PIPOH: Patient/Population, Interventions, Professionals, Outcomes, Healtcare setting
RCT: Randomised controlled trial
RIZIV: Rijksinstituut voor ziekte-en invaliditeitsverzekering
SIGN: The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPECT: Single-photon emission computed tomography
TRIP: Turn research into practice database
TSH: Thyroïdstimulerend hormoon

9. Bijlagen

9.1. Protocol Ethische Commissie

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 proces 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.

6.1Sample size

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

Ongeveer 50 deelnemers.

6.2Analysis

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.

Deze data zal door de sub investigators worden bewaard op een aparte USBstick. Na een termijn van 5 jaar zal dit worden vernietigd.

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

9.2. Advies ethisch comité

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

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 de legatie 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 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 erover 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 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 gevale en 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

en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten. Het EC verwijst naar de richtlijnen van ICH/GCP hierover op de website, en benadrukt dat een GCP-opleiding van elke hoofdonderzoeker verwacht wordt. Het EC verwijst tevens naar de Belgische wetgeving (Wet van 8/12/1992 ter bescherming van de persoonlijke levenssfeer en Wet van 22/8/2002 betreffende de rechten van de patiënt).

Bij gebruik van elektronisch medische gegevens is een formeel akkoord van de dienstraad vereist. De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten.

Onderzoek op embryo's in vitro valt onder de wet van 11 mei 2003. Voor dergelijk onderzoek is er naast een positief advies van het Ethisch Comité ook een goedkeuring van de Federale Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's in vitro noodzakelijk vooraleer dit onderzoeksproject kan doorgaan.

Vooraleer u dierexperimenten mag opstarten is een goedkeuring vereist van de Ethische Commissie Dierproeven (ECD). U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie voor het onderdeel met dierproeven en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen.

Onderzoek op humane cadavers vereist een goedkeuring van het Ethisch Comité voor Zorg en Begeleiding. U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen.

Over de commissie

De Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek is een subcommissie van het Ethisch Comité voor onderzoek van de Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven.

De Commissie bevestigt dat, in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

9.3. 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 +/- 10 minuten geven waarin we onze 4 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 5 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
loresteenwegen@hotmail.com

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

9.4. Originele Duodecim richtlijn

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 or 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 the 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 sustentained 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 or slightly atactic.
- It may be more difficult to differentiate essential tremor clinically from enhanced physiological tremor in metabolic-toxic conditions.
- Differential diagnosis as regards ataxia and some brain diseases should be taken into account.
- In head tremor, differential diagnosis from cervical dystonia may be difficult.
- Risk of Parkinson's disease is slightly higher in patients with essential tremor; sometimes both types of tremor are concomitant.

Treatment

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

9.5. Voorstel geadapteerde richtlijn 'Essentiele tremor'

1. Doelgroep voor de richtlijn

Huisartsen, huisartsen-in-opleiding en studenten geneeskunde.

2. Patiëntenpopulatie

Patiënten met tremor waarbij de diagnose essentiële tremor wordt gesteld of waarbij deze diagnose wordt overwogen.

3. Klinische vragen

- Klinische vraag 1: Wat is het effect van bètablokkers in de medicamenteuze behandeling van essentiële tremor?
- Klinische vraag 4: Welke technische onderzoeken zijn nodig bij patiënten met tremor om de ziekte van Parkinson uit te sluiten?

4. Kernboodschap

Klinische vraag 1
Wij suggereren om Propranolol 20-80 mg, 2 tot 3x daags (eventueel als retard-vorm) te gebruiken in de behandeling van essentiële tremor afhankelijk van de bestaande comorbiditeiten en mogelijke nevenwerkingen. (**GRADE 2C**)

Klinische vraag 4:
Indien diagnostische twijfel bestaat, indien er sprake is van een onbegrepen tremor of indien het vermoeden bestaat dat meerdere aandoeningen naast elkaar bestaan (zoals vasculair parkinsonisme samen met de ziekte van Parkinson, of medicamenteus geïnduceerd parkinsonisme samen met de ziekte van Parkinson), suggereren wij om een SPECT-scan met een presynaptische dopaminetransportertracer (onder meer 123 IFP-of 123I-b-CIT) te laten uitvoeren via een verwijzing naar een neuroloog/neuropsychiater. (**GRADE 2A**)

5. Toelichting tot de aanbeveling

Klinische vraag 1:

- Propranolol 20-80mg (eventueel retard-vorm) 2-3 maal per dag, kan worden gebruikt in de behandeling van essentiële tremor zowel van de ledematen als van het hoofd. Wel zijn er nevenwerkingen beschreven waar men rekening mee dient te houden vooraleer gestart wordt met de behandeling.
    - Mogelijke nevenwerkingen: hypotensie, bradycardie en depressie
    - Contra indicaties: Sick Sinus Syndrome en tweede- of derdegraads atrioventriculair blok
    - Als voordeel: profylaxe migraine, secundaire cardiovasculaire preventie, podiumvrees
- Andere bètablokkers zoals Atenolol, Sotalol, Pindolol, Nadolol en Metoprolol worden niet aangeraden wegens te weinig bewijskracht zowel in de vergelijking met Propanolol als in de vergelijking met placebo.

Klinische vraag 4:

- Een SPECT-scan met een dopaminetransportertracer moet enkel gebruikt worden wanneer twijfel bestaat omtrent de diagnose of wanneer men niet weet of meerdere aandoeningen naast elkaar bestaan. Het is zeker niet de bedoeling om dit bij elk persoon met tremor te doen gezien het een duur onderzoek is met inherente straling en een radioactieve merker.
- Het is niet mogelijk om een SPECT-scan rechtstreeks aan te vragen als huisarts. Dit wordt niet aanvaard in kader van de terugbetaling door het RIZIV. Enkel een specialist in neurologie of neuropsychiatrie kan dit aanvragen.

6. Basis voor de aanbeveling

Klinische vraag 1:

- Er werden 12 klasse I studies gebruikt met een cohortgrootte van 533 patiënten. Dit zijn prospectieve gerandomiseerde klinische trials. Deze studies over Propranolol waren effectief in de behandeling van tremor, verschillende studies toonden een vermindering tot 50% aan. De onderbouwing van Propranolol retard-vorm is minder sterk. Hierbij werd maar één klasse I studie en één klasse II studie aangehaald. Een klasse II studie is een prospectieve “matched group” cohortstudie.

Klinische vraag 4:

- Zestien studies hebben de diagnostische accuraatheid van SPECT-scans onderzocht waarbij de referentiestandaard de klinische diagnose was. Differentiatie tussen gezonde controlepersonen of een essentiële tremor en een hypokinetisch- rigidesyndroom (ziekte van Parkinson) met SPECT leverde een hoge sensitiviteit (87-98,3%) en specificiteit (80-100%) op.

7. Peer review proces

Klinische vraag 1:

- Voornamelijk de hoge doseringen gaf aanleiding tot discussie. Men was eerder van mening om een stapsgewijze procedure te overwegen. Starten met de laagste dosis Propranolol en zo stapsgewijs opbouwen afhankelijk van de gewenste effecten of ongewenste nevenwerkingen. Indien de goede dosis is behaald, kan men dan proberen om over te schakelen naar een retard vorm.
- Daarnaast werd het ontbreken van Bisoprolol (Emconcor) beschouwd als een beperking.

Klinische vraag 4:

- Indien men als huisarts de ziekte van Parkinson vermoedt, gaat men meestal direct doorverwijzen naar een neuroloog. Dit omdat de diagnosestelling en behandeling ervaren wordt als specialistische materie. Maar het feit dat men als huisarts geen SPECT onderzoek kan aanvragen geeft zeker ook aanleiding dat deze stap in de praktijk nooit zal worden uitgevoerd worden door de huisarts. Anderzijds kan men wel, vooraleer men hun patiënt verwijst, overleg plegen met de neuroloog.

8. Planning voor update

Bij nieuwe, belangrijke evidentie en vijfjaarlijks.

9. Referenties

1. Duodecim. Essential tremor. Duodecim Medical Publications Ltd; 2017
2. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2011 Nov 8;77(19):1752-5
3. Bloem BR, Van Laar T, Keus SHJ, et al. namens de Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2006-2010. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2010
4. Zesiewicz TA, Kuo S. Clinical Evidence: Essential Tremor. Clinical Evidence 2015;12:1206
5. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, et al. Practice Parameter: Therapies for essential tremor
Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005;64:2008–2020

10. Lijst van auteurs en belangenvermengingen

Auteurs: Dendooven Hendrik en Steenwegen Lore
Belangvermenging: Er werd op geen enkel manier invloed uitgeoefend op de totstandkoming van de richtlijn.

9.6 Vragenlijst implementatiefase

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/NEEN, omdat:

Vraag 3: Vindt u de aanbevelingen duidelijk en hanteerbaar in de Vlaamse huisartsenpraktijk?
- JA/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/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/NEEN, omdat:

9.7 Feedback leescommissie

Feedback stappen 1 t/m 5 adaptatie Duodecim-aanbevelingen ikv MANAMA-thesis jaar 1 - fase 1			
Titel Duodecim-richtlijn: Essentiële tremor			
Naam haio: Dendooven Hendrik / Lore Steenwegen			
Naam lid leescomité: Van Royen Paul			
Vragen			
Stap 1	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de klinische vragen concreet (duidelijk afgelijnd)?	ja		
Kunnen er klinische vragen geschrapt worden?	nee		
Zijn alle klinische vragen uit de Duodecim-richtlijn opgelijst?	nee		diagnostiek essentiele tremor - nu enkel diagnose van Parkinson ?
Stap 2	**Ja/Nee?**	**Reden**	
Werd in alle relevante internationale bronnen gezocht?	ja		
Werd in alle relevante Belgische bronnen gezocht?	ja		
Werden alle mogelijke trefwoorden in aanmerking genomen bij het zoeken naar richtlijnen?	ja		
Zijn de richtlijnen waarmee vergeleken wordt up-to-date?	nee		gedateerde richtlijnen (ouder dan 2010 ?)
Stap 3	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Worden de redenen van exclusie en inclusie van de richtlijn(en) voldoende* aangegeven?	ja		
Wordt in voldoende mate aangegeven in welke periode de auteurs van de richtlijn naar literatuur hebben gezocht?	ja		voor zover aangegeven
Stap 4.1 (enkel van toepassing voor screening door studenten)	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Is de AGREE II-procedure correct toegepast door ten minste 2 beoordelaars?	ja		
Is bij negatieve scores voldoende duidelijk wat de majeure kritieken zijn?	ja		
Stap 4.2-4.5			

4.2 inhoud van elke aanbeveling	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de geïnventariseerde antwoorden op de klinische vragen gericht op klinisch handelen (achtergrond-informatie hoeft niet in de tabel te staan)?	ja		
Worden de niveaus van bewijskracht en/of grades of recommendation aangegeven en is het duidelijk welk classificatiesysteem er gebruikt wordt?	ja		voor zover aangegeven
4.3 courantheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de geciteerde evidence als onderbouwing voor de aanbeveling(en) actueel genoeg?	nee		
Zo niet, is er een quick search gebeurd naar recentere evidentie met hoog niveau van bewijskracht?	ja		
Zo ja, worden deze referenties in het raster vermeld?	ja		er werd verder gezocht in Pubmed oa naar systematische reviews
4.4 samenhang	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de beoordeling van samenhang tussen zoekstrategie, evidence en aanbeveling goed uitgevoerd en helder geformuleerd?	ja		
4.5 toepasbaarheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de conclusie correct mbt het al dan niet extrapoleerbaar zijn van de aanbeveling naar de Belgische zorgcontext?	ja		
Stap 5	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de redenen voor adaptatie voldoende duidelijk?	nee	gebaseerd op één richtlijn	redenen voor adaptatie duidelijker aangever- toelichting bij de gemaakte keuze
Is de conclusie tot het al dan niet adapteren van de aanbevelingen KLINISCH/METHODOLOGISCH correct?	nee	onduidelijk en vele boodschappen - dus klinisch hanteerbaar	

Werd voldoende vergeleken met Belgische informatie?	nee	geen Belgische bronnen	BCFI voor medicatie
Is de keuze van de richtlijn voor adaptatie van de aanbeveling gefundeerd?	nee		
Eindoordeel	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Het resultaat van fase 1 vormt een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, en wordt zonder aanpassingen goedgekeurd.			
Het resultaat van fase 1 vormt mits aanpassingen een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, maar wordt voorlopig nog niet goedgekeurd.	ja		de redenering voor adaptatie moet duidelijker vermeld worden - vooral ivm behandeling
Het resultaat van fase 1 voldoet niet (als basis voor de eventuele verdere adaptatiefase), en dient opnieuw te worden doorlopen.			
Advies mbt adaptatie	**Advies**	**Commentaar**	
Wat is uw advies met betrekking tot het al dan niet adapteren van deze Duodecim-richtlijn?	mineure adaptatie	de adaptatie moet enerzijds goed gebaseerd zijn op liefst meerdere EBM bronnen - en bovendien moet ze geformuleerd worden in een aanbeveling, zodat ze ook kan toegepast worden - (check met Belgische EBM bronnen of medicaties beschikbaar zijn en dan wel kunnen gebruikt worden voor deze indicatie- cfr bcfi ea.	