Haaruitval

Adaptatie van de Duodecimrichtlijn naar de Belgische context

Anne Geussens, Universiteit Gent

Promotor: prof. dr. Bert Aertgeerts en prof. Dr. Jan de Lepeleire, KULeuven
Co-promotor: mevr. Martine Goossens, KULeuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Academiejaar 2014-2015

Woord vooraf

Graag wil ik mijn promotor Dr. Aertsgeerts Bert en mijn co-promotor Martine Goossens bedanken voor hun deskundige begeleiding en hun voortdurende aandacht voor mijn thesis. Zij hebben het hele proces in de juiste richting gestuurd. Ook Dr. De Lepeleire Jan, die ons bij de afwerking van de thesis heeft begeleid, verdient een groots dankwoord o.w.v zijn last minute bereidheid tot meewerken aan deze thesis.

Ik dank Dr. Delvaux Nicolas voor zijn kritische kijk op de klinische vragen en zijn feedback op de matrix gedurende het hele proces.

Ik dank ook mijn praktijkopleiders Dr. Truyen Jos en Dr. Mandervelt Ann voor hun steun.

Ik dank alle collega's van de DAM in Maasmechelen en groepspraktijk Maison Médicale les Houlpays in Luik voor de mogelijkheid om de richtlijn in de praktijk te toetsen en hun constructieve bijdrage.

Mijn collega Dr. Katrien Braekers verdient een bijzonder dankwoord, het was een hele aangename en stimulerende samenwerking. Samen zijn we tot een mooi resultaat gekomen en een langdurige vriendschap.

Als laatste bedank ik de universiteit voor alle mooie kansen, mijn vrienden, ouders en partner Jelle voor al hun geduld en aanmoediging.

1 Inhoud

Woord vooraf 1

2 Abstract 4

3 Inleiding 6

4 Doelstellingen 8

5 Materialen en methoden 9

5.1 De screeningsfase 9

5.1.1 Definiëren van de klinische vragen 9

5.1.2 Zoeken van relevante richtlijnen en Belgische EBM publicaties 10

5.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen en Belgische EBM publicaties 10

5.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen 11

5.1.5 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie. 12

5.1.6 Nazicht door de leescommissie 12

5.2 De adaptatiefase 12

5.2.1 De eerste versie opmaken 12

5.3 De Implementatiefase 13

5.3.1 Peer review 13

5.4 Finaal nazicht door de leescommissie 14

6 Resultaten 15

6.1 Keuze van het onderwerp 15

6.2 Definiëren van de klinische vragen 15

6.3 Zoeken van relevante richtlijnen en Belgische EBM publicaties 15

6.4 Screening van de gevonden richtlijnen en Belgische EBM publicaties 16

6.5 Waardering van de geselecteerde richtlijnen 18

6.5.1 Evaluatie van de behouden richtlijnen m.b.v. AGREE 2 18

6.5.2 Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen 18

6.5.3 Waardering van de aanbeveling op courantheid 19

6.5.4 Waardering van de aanbeveling op samenhang 19

6.5.5 Waardering van de aanbeveling op toepasbaarheid 20

6.6 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 21

6.7 Nazicht door leescommissie 22

6.8 Adaptatiefase 22

6.8.1 Eerste versie opmaken 22

6.8.2 Discussiepunten tussen de onderzoekers i.v.m. veranderingen in aanbevelingen 22

6.8.3 Overzicht van de aanpassingen in de aanbevelingen 23
6.8.4 Grading van de nieuwe aanbevelingen 25
6.9 Implementatiefase 26
6.9.1 Peer review 26
6.9.2 De belangrijkste resultaten van de peer review m.b.t. de casussen 29
6.9.3 Peer review: gebruik richtlijn en flowchart in de praktijk 30
6.10 Formuleren van praktijkconsensus 30
7 De finale richtlijn 33
8 Finaal nazicht door de leescommissie 41
9 Discussie 42
10 Besluit 47
11 Verwijzingen 48
12 Bijlage 51

2 Abstract

Haaruitval: Adaptatie van Duodecim richtlijn naar Belgische context

Context: Evidence-based richtlijnen voor de aanpak van de patiënt met haaruitval in de Belgische context bestaan momenteel nog niet. Dankzij de samenwerking tussen EBMPracticeNet en de Finse artsenorganisatie Duodecim kregen we de kans om binnen ons manamaproject de Finse richtlijn omtrent haaruitval te adapteren naar de Belgische context. Op deze manier wordt ook aan Belgische huisartsen een wetenschappelijk onderbouwde houvast geboden bij de diagnostiek en behandeling van patiënten die consulteren omwille van haaruitval.

Onderzoeksvragen: De 4 klinische vragen werden door beide onderzoekers samen opgesteld. Deze masterproef bespreekt: Wat is de behandeling van patiënten met alopecia areata? Welke labotesten worden aanbevolen bij alopecia? In de masterproef van Dr. Braekers Katrien werden de overige klinische vragen met betrekking tot de behandeling van alopecia androgenetica en het klinisch onderzoek bij alopecia verder beschreven.

Methode (literatuur en registratiewijze): Vier klinische vragen werden opgesteld waarop de nieuwe richtlijn een duidelijk antwoord dient te bieden. Vervolgens werd door beide onderzoekers afzonderlijk een systematische zoektocht gevoerd naar wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen omtrent alopecia. De weerhouden literatuur werd gescreend en na selectie werden de overgebleven richtlijnen door beide onderzoekers onafhankelijk van elkaar gewaardeerd door middel van het AGREE II instrument. Elke 23 items van AGREE II werden door beide onderzoekers gescoord en bij onenigheid werd na consensus een nieuwe score bepaald. Nadien werd voor elke klinische vraag de aanbeveling uit de verschillende richtlijnen opgelijst in een matrix, samen met hun onderliggende evidentie en graad van aanbeveling. Ook de courantheid, toepasbaarheid en samenhang van de richtlijnen werden beoordeeld en opgelijst. Deze matrix werd goedgekeurd door EMBPracticeNet. In de adaptatiefase werd zo nodig door de onderzoekers afzonderlijk met behulp van de matrix de duodecimrichtlijn aangepast.

Na het adaptatieproces, werd de voorbereidende fase tot implementatie uitgevoerd. Hiervoor werd de geadapteerde Duodecimrichtlijn ter discussie voorgelegd aan tien huisartsen uit 2 verschillende praktijken. Eerst werd, aan de hand van casussen, de huidige manier van handelen onderzocht, waarna de nieuwe richtlijn en flowchart werd voorgesteld. Hierna brachten een discussie en een Likert scorelijst de barrières en faciliterende factoren om de aanbeveling toe te passen in kaart. Vervolgens werd een praktijkconsensus opgesteld die gedurende drie maanden werd uitgetest. Ten slotte werden de barrières tot gebruik van de flowchart geëvalueerd.

Resultaten: Een systematische zoektocht leverde meer dan 500 publicaties op. De titel en abstract werd bestudeerd en vergeleken met de inclusie en exclusiecriteria en na een grondige selectie bleven 5 richtlijnen over. Deze 5 richtlijnen werden nadien met behulp met AGREE 2 beoordeeld. Het resultaat was dat enkel de 3 CKS (Clinical Knowledge Summary); Alopecia areata CKS 2013, Alopecia androgenetica-female CKS 2011 en Alopecia androgenetica-male CKS 2011 richtlijnen van goede kwaliteit waren en overbleven. Vervolgens werd, aan de hand van de 3 geselecteerde richtlijnen, de Duodecim richtlijn geadapteerd tot een nieuwe richtlijn die bruikbaar is in de Belgische context. Ook werden voor de nieuwe aanbevelingen een GRADE geformuleerd. In de geadapteerde versie ligt nu de nadruk op verstaanbaarheid en duidelijkheid van de richtlijn. Peer review toont aan dat de huisarts niet heel bekend is met de pathologie o.w.v. de lage frequentie van aanmeldingsklacht in de huisartsenpraktijk. Een duidelijke richtlijn zou zeker een meerwaarde bieden. Er is nu ook duidelijk advies omtrent labo-aanvraag. Labo-aanvraag is geen standaard voor alopecia areata, maar behoort tot de verdere diagnostiek als bijkomende auto-immuunziekten uit de anamnese worden vermoed.

Een toevoeging is de aandacht voor hirsutisme bij alopecia androgenetica en de overweging om bij hirsutisme prolactine en vrij testosteron te bepalen om onderliggende ziekten op te sporen. De behandeling van alopecia areata is naar analogie van de CKS richtlijn van 2013 'alopecia areata' onderverdeeld in minder en meer dan de helft haarverlies. Bij meer dan de helft haarverlies kreeg topische immunotherapie kreeg grade 2B (zwakke aanbeveling met gemiddeld niveau van evidentie) en kreeg topische cortisone kreeg grade 2B als de patiënt niet wil worden verwezen of bij afwachting tot consultatie dermatoloog.

Conclusies: Peer review toont aan dat de kennis bij huisartsen over het beleid bij alopecia eerder beperkt is en dat er grote verschillen zijn in het huidige beleid. Een duidelijke wetenschappelijk onderbouwde richtlijn die de aanpak van de patiënt met haaruitval behandelt zou hier een hulp kunnen zijn. De adaptatie van de Finse Duodecim richtlijn naar de Belgische context biedt een duidelijke 'handleiding' en werd door peer review goed gescoord op toepasbaarheid en haalbaarheid.

Sleuteltermen: haaruitval, alopecia areata, alopecia androgenetica, ICPC S23

3 Inleiding

De kapper velt zijn oordeel
Je hebt niet lang meer te gaan
Maar elk nadeel heeft z'n voordeel
Ik heb er niet veel werk meer aan
Op elke tegel, elke trap
Ligt wel een exemplaar
Sommigen vinden het een grap
Maar daarvoor ben ik nog niet klaar

Dit is een echte wereldramp
Dit is een echte wereldramp
Zij zegt: Het valt wel mee
Dat zegt ze nooit zomaar
Straks moet ik verder zonder haar

En het is toch niet zo vreselijk
Zeggen ze allemaal
Maar dit is ongeneeslijk
Zelfs dokters hebben geen verhaal…

(Yevgueni: verder zonder haar)

Haaruitval is voor de meeste patiënten een ingrijpende gebeurtenis die vele vragen oproept. Zowel bij mannen als bij vrouwen is de bezorgdheid hierachter meestal “word ik kaal dokter?». En dan begint de uitdaging voor de huisarts, welk type haaruitval is het? Welke onderzoeken moet ik aanvragen? Wat kan ik als therapie geven? Of toch gerust stellen?

Omdat de richtlijnen die voor handen zijn niet zijn aangepast aan de Belgische context en er omtrent het beleid bij alopecia grote verschillen zijn besloten wij ons hierin te verdiepen. Mijn grootste motivatie is dat ik ook echt iets wou doen waar de huisarts iets aan heeft. Als beginnende arts vind ik richtlijnen een bijzonder grote hulp en raadpleeg ik EBMPracticeNet dan ook geregeld. Haaruitval is niet zo een frequente aanmeldingsklacht in de huisartsenpraktijk en net daarom leek het mij bijzonder handig om hier een duidelijke richtlijn voorhanden te hebben.

Samen met de hulp van prof Dr. Aertgeerts, prof Dr. De Lepeleire, Martine Goossens, Dr. Nicolas Delvaux van EBM practice net, onze praktijkopleiders Dr. Truyen Jos, Dr. Mandervelt Ann, Dr. Rousseau Cecile en onze beide praktijken hebben wij de richtlijn herschreven en zal deze in EBMPracticeNet opgenomen worden als de herziene richtlijn over haaruitval.

Enkele cijfers: de incidentie van alopecia (areata en androgenetica, ICPC S23) als aanmeldingsklacht in de huisartspraktijk is ca 1,5 per 1000 patiënten per jaar (1) (2).

Hiermee tegenstrijdig komt alopecia androgenetica toch bij de helft van de blanke mannen voor, minder vaak bij het negroïde en zelden bij het Aziatische ras. De prevalentie van alopecia androgenetica loopt bij mannen min of meer parallel met het leeftijddecennium: 30% bij 20 tot 29 jarigen, 40% bij 30 tot 39 jarigen enzovoort (3).

Alopecia androgenetica komt ook bij vrouwen voor maar minder frequent dan bij mannen. Alopecia androgenetica is bij vrouwen een van de meest frequente oorzaken van haarverlies. De incidentie stijgt met de leeftijd, het wordt geschat dat excessief haarverlies optreedt bij 12% van de vrouwen onder de 29 jaar, 25% onder de 49 jaar en 50% van de vrouwen voor de leeftijd van 79 jaar hier last van krijgen. Maar 43% van de vrouwen van 80 jaar heeft geen tekenen van haarverlies (4).

Voor alopecia areata worden in de algemene bevolking incidentiecijfers van 1 tot 2 per 1000 patiënten per jaar gemeld, evenveel mannen als vrouwen (5).

Verder is de taak van de huisarts na het stellen van de diagnose en het voorstellen van een behandeling nog niet gedaan, ook de psychologische effecten van alopecia zijn van belang. Zo geeft onderzoek aan dat hoewel alopecia areata niet levensbedreigend is, het voor de patiënt toch een psychologische weerslag geeft. Ook dit moet in rekening worden gebracht (6)…

4 Doelstellingen

Onder impuls van het RIZIV ontstond in 2010 EBM*Practice*Net: een samenwerkingsinitiatief tussen verschillende Belgische organisaties die begaan zijn met evidence based medicine (EBM). Dit initiatief ontwikkelde een elektronisch platform voor Belgische (huis)artsen, verpleegkundigen of kinesitherapeuten. Hier kunnen de deelnemende organisaties hun EBM materiaal vlot beschikbaar stellen en wordt er gratis toegang voorzien tot de internationale databank met de door Duodecim (de Finse artsenvereniging) ontwikkelde 'EBM guidelines'. Deze Duodecim richtlijnen werden internationaal geaccrediteerd en worden vanaf 2012 stapsgewijs aangepast aan de Belgische context.

Nadat de redactie van EBM*Practice*Net de richtlijn 'Haarverlies' negatief beoordeelde (op basis van kwaliteit van inhoud, consistentie van aanbeveling met inhoud en/of toepasbaarheid in de Belgische context), werd deze door ons verder herzien volgens een nauwkeurig uitgeschreven procedure op basis van de "Adapte Manual and Resource Kit". Hiervoor werden vooreerst 4 klinische vragen opgesteld, waarop, via een systematische zoektocht naar bestaande richtlijnen, antwoorden werden gezocht. De weerhouden richtlijnen werden beoordeeld met AGREE, waarna op basis van de gevonden evidentie nieuwe praktijkaanbevelingen werden geformuleerd.

In de laatste fase van het manamaproject, de implementatiefase, hebben we de praktijkaanbevelingen geadapteerd naar de lokale context door middel van het Adapte Framework Instrument. Van dit adaptatieproces maakt ook het luik implementatie deel uit: hiervoor worden de aangepaste praktijkaanbevelingen getoetst in de opleidingspraktijk. In dit geval is de doelgroep van de implementatiefase ook de eindgebruikers van de richtlijn, de huisartsen.

Eerst hebben we getracht de huidige situatie in kaart te brengen via een mondelinge bevraging van de deelnemende huisartsen (6 in Maasmechelen en 4 in Luik in de opleidingshuisartsenpraktijk) via 3 casussen. Er werd een strikt protocol gevolgd.

In de volgende stap stelden de onderzoekers de antwoorden op de casussen mondeling en met een powerpoint over de vernieuwde richtlijn voor. Ook werd de flowchart over de aangepaste richtlijn voorgesteld. Tijdens dit proces werd getracht een discussie in de groep over de richtlijn te krijgen . De discussie had tot doel barrières en faciliterende factoren voor toepassing van de aanbeveling in kaart te brengen.

Vervolgens ontvingen de deelnemende artsen via email de richtlijn en de flowchart en een individuele scorelijst in de vorm van een Likert schaal waarbij de toepasbaarheid en haalbaarheid van de richtlijn in de dagelijkse praktijk wordt beoordeeld. De flowchart werd van 1 januari 2015 tot en met 31 maart 2015 via het EMDbeschikbaar gesteld, zodat men deze snel kon raadplegen bij een alopecia geval. Ten slotte werd na 3 maanden gebruik een eindevaluatie van de richtlijn en flowchart opgesteld waarbij de focus ligt op de barrières in het gebruik.

Aan de hand van deze bekomen resultaten werd er een definitieve praktijkconsensus over het handelen bij haaruitval opgesteld en besproken met EBM practice en met copromotor en promotor , welke de basis is voor de laatste aanpassingen aan de richtlijn en flowchart. De laatste aangepaste duodecimrichtlijn aan de Belgische context is van 2010. Nadien is er wel nog een Finse update

geweest in april 2013 en nadien nog een Britse update in augustus 2013. Wij zijn vertrokken van de Engelstalige richtlijn van 2013.

5 Materialen en methoden

De Finse Duodecim-richtlijn voor haaruitval werd aangepast aan de Belgische context door het systematische volgen van de procedure die beschreven wordt in de ADAPTE-manual en Resource Toolkit van 2009 (7). Deze procedure bestaat uit een aantal opeenvolgende stappen, die hieronder zijn beschreven. Ook werden alle stappen nauwkeurig gedocumenteerd in de matrix (zie bijlage 12.1).

5.1 De screeningsfase

5.1.1 Definiëren van de klinische vragen

Klinische vragen zijn specifieke vragen die een arts zich stelt naar aanleiding van een concrete casus (patiëntencontact). Een klinische vraag wordt volgens het PIPOH principe opgesteld. Dit is een acroniem waarbij P staat voor patient population / disease characteristics, I voor intervention(s) of interest, P voor professionals targeted by the guideline, O voor outcomes and endpoints to be taken into consideration en H voor healthcare setting and context.

PIPOH vragen verduidelijken het specifieke doel en de parameters van het gekozen onderwerp van de richtlijn. Zo kan men ook zeker zijn dat de uiteindelijk geadapteerde richtlijn te gebruiken is in de context van de gebruiker (hier huisarts en dermatoloog) en een antwoord geeft op de vooropgestelde casus. Door eigen reflectie en na aftoetsing bij promotor, co-promotor en Dr Delvaux vonden wij volgende klinische vragen nuttig om verder uit te werken:

Klinische vraag 1: Welke diagnostische onderzoeken uitvoeren bij patiënten met haaruitval in de huisartsenpraktijk?

P: patiënten met haaruitval
I: diagnostische onderzoeken
  a) klinisch onderzoek
  b) laboratoriumtesten/technische onderzoeken
P: huisartsen/dermatologen
O: stellen diagnose en voorspellen onderliggende factoren (vitamine- of mineralentekort, hyper- of hypothyroidie, anemie, inflammatoire ziekte, auto-immune ziekte?)
H: huisartsenpraktijk/dermatologie

Klinische vraag 2: Wat is de behandeling van patiënten met alopecia areata in de eerste lijn?

P: patiënten met alopecia areata
I: behandeling
P: huisartsen/dermatologen
O: haar op het hoofd
H: huisartsenpraktijk/dermatologie

Klinische vraag 3: Wat is de behandeling van alopecia androgenetica bij mannen in de eerste lijn?

P: mannen met alopecia androgenetica
I: behandeling
P: huisartsen/dermatologen

O: haar op het hoofd
H: huisartsenpraktijk/dermatologie

Klinische vraag 4: Wat is de behandeling van alopecia androgenetica bij vrouwen in de eerste lijn?

P: vrouwen met alopecia androgenetica
I: behandeling
P: huisartsen/dermatologen
O: haar op het hoofd
H: huisartsenpraktijk/dermatologie

5.1.2 Zoeken van relevante richtlijnen en Belgische EBM publicaties

Er werd samen een systematische zoektocht uitgevoerd naar bestaande richtlijnen en Belgische EBM publicaties omtrent deze klinische vragen. Deze zoektocht vond plaats op 23 februari 2014. EBM-publicaties zijn geen richtlijnen, maar deze informatie is later in het proces bij het beoordelen van de behandelingen in België toch nuttig gebleken. Vanaf deze stap volgde een onderverdeling: de klinische vragen 1b en 2 werden uitgewerkt door mezelf, de andere onderzoeker Katrien werkte 1a, 3 en 4 uit.

De weerhouden richtlijnen moesten aan de volgende criteria voldoen*:*

- *Inclusiecriteria*: taal (Engels, Nederlands, Frans), alopecia areata, alopecia androgenetica, type van informatie is richtlijn,
- *Exclusiecriteria*: richtlijn ouder dan 5 jaar, richtlijn niet gericht op eerstelijnsartsen, thema van de richtlijn is niet de primaire scope, andere vormen van alopecie (niet areata of androgenetica), niet vrij beschikbaar via Athena of KU-Leuven.

De weerhouden EBM-publicaties dienen aan volgende voorwaarden te voldoen:

- Inclusiecriteria: taal (Engels, Nederlands, Frans), Belgische literatuur over alopecia androgenetica en alopecia areata bij volwassenen
- Exclusiecriteria: andere vormen van alopecie, alopecie bij kinderen

De volgende internationale databanken werden doorzocht in volgorde van belang: Guidelines International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC), NHS guideline finder, Trip Database, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en Guidelines Library. Hiernaast werd gezocht naar Belgische EBM bronnen via: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), de Hogere Gezondheidsraad (HGR), Minerva, Farmaka, Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutisch Informatie (BCFI), Federale Overheidsdienst (FOD) Gezondheidszorg en Domus Medica.

5.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen en Belgische EBM publicaties

Een eerste screening van de gevonden richtlijnen diende te gebeuren alvorens een doorgedreven AGREE 2 beoordeling kon starten. Eerst is nagegaan of de gevonden richtlijnen een antwoord bieden op de klinische vragen die geformuleerd werden. De bedoeling was om met deze screening maximaal een 5 tot 7- tal richtlijnen over te houden. Vervolgens is er geopteerd om richtlijnen van organisaties met een gekende hoge kwaliteit vb CKS te laten primeren op andere richtlijnen.

5.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen

5.1.4.1 Beoordeling van de behouden richtlijnen m.b.v. AGREE II

De vier weerhouden richtlijnen werden gescreend met gebruik van het AGREE II versie 2009, een instrument ontworpen voor de methodologische beoordeling van richtlijnen. De AGREE II bestaat uit 6 domeinen en 23 items die elk voor iedere richtlijn apart moeten worden gescoord op een schaal van 7 punten (1 is zeer oneens en 7 is helemaal eens). Elk domein kreeg zo zijn subscore en voor de totale score per richtlijn werden de verschillende domeinen opgeteld. Aan de hand van deze sub en totaalscore werd er voor elke richtlijn een algemeen oordeel geformuleerd.
De richtlijnen zijn door de beide HAIO's onafhankelijk van elkaar gewaardeerd en de beoordeling werd met elkaar overlopen. Als er discrepantie was tussen de scores werd in overleg een consensusscore afgesproken door de beoordeling elk opnieuw te doen en te zoeken waar de discrepantie lag. De hele AGREE II proces is te vinden in de matrix in bijlage (zie stap 4.1 in de matrix).

5.1.4.2 Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

We hebben elk de aanbevelingen van de weerhouden richtlijnen per (eigen) klinische vraag opgelijst in een matrix (zie bijlage 12.1). Van deze aanbevelingen zochten we de onderliggende evidentie, het evidentieniveau (level of evidence) en de graad van de aanbeveling (grade of recommendation) en plaatsten deze ook in de matrix. Op deze manier hadden we een handig overzicht over de aanbevelingen en een inventarisatie van hun inhoud.

5.1.4.3 Waardering van de aanbeveling op courantheid

Nadien werden de richtlijnen op courantheid beoordeeld. Als de publicatiedatum van de richtlijn gedateerd was, is er naar recentere informatie gezocht. Eerst werd gekeken of er een nieuwe update van de richtlijn ter beschikking was. Als deze niet ter beschikking was, gebeurde er een systematische zoektocht naar nieuwe systematische reviews en RCT's (later gepubliceerd dan de zoekdatum van de geselecteerde richtlijn). Er werd eerst in de database van Cochrane gezocht en nadien in deze van MEDLINE. Voor elke klinische vraag werden een of meerdere pico vragen opgesteld en opgenomen in de matrix. Pico staat voor:

- **P**atient: definitie van de patiënten populatie
- **I**ntervention: over welke interventie (of diagnostische test) gaat de klinische vraag
- **C**omparison: waarmee wordt vergeleken
- **O**utcome: omvat patiënt outcomes (vb. genezing) zowel als system outcomes (vb. praktijkverschillen) en gezondheidszorg outcomes (daling in ziekte incidentie)

Deze pico's zijn nadien omgezet in MESH termen (Medical Subject Headings). MESH termen zijn termen die gebruikt worden in de zoekmachine Pubmed om artikels te indexeren.

Deze zoektocht naar recentere literatuur is gebeurd voor alle richtlijnen, omdat de jongste richtlijn van 2013 was en wij van mening zijn dat in deze periode ook relevant onderzoek kan zijn gepubliceerd.

5.1.4.4 Waardering van de aanbeveling op samenhang

De beoordeling van de samenhang van een aanbeveling omvat 3 stappen.

De eerste stap is nazicht van de zoekstrategie en de focus op de klinische vraag. Hiervoor zijn de zoekperiode, inclusie/exclusiecriteria (vb. taal), onderzochte databases en gebruikte zoektermen bekeken.

De tweede stap is evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd. Hiervoor vroeger we de evidentietabellen op bij de makers van de geselecteerde richtlijnen, maar deze zijn niet verkregen. Belangrijke aspecten die die besproken zijn: is de gebruikte evidentie voor de aanbeveling in samenspraak met de primaire eindpunten van de geselecteerde studies, werd de heterogeniteit van de verschillende studies besproken, zijn er kritische besprekingen van de geselecteerde studies geïncludeerd en komen deze overeen met de aanbeveling, werd de methode voor de toekenning van het evidentieniveau besproken en werd ze correct toegepast, komen de in-/exclusiecriteria van de gebruikte studies overeen met die van de richtlijn, werden kosten en baten van de aanbeveling besproken en werd er een proces beschreven over de toekenning van de graad van aanbeveling.

De laatste stap is de evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling. Hier werd nagekeken of de literatuur goed is geïnterpreteerd en nadien correct is verwoord als aanbeveling in de richtlijn.

5.1.4.5 Waardering van de aanbeveling op toepasbaarheid

De waardering van de aanbeveling op toepasbaarheid omvat een nazicht van de doelgroep en patiëntengroep, beoordeling van de wijze waarop de richtlijn tegemoet komt aan de verwachtingen en voorkeuren van patiënten, beoordeling of de richtlijn toepasbaar is in de Belgische praktijk en beoordeling of er geen culturele conflicten zijn die implementatie van de aanbeveling bemoeilijken.

5.1.5 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie.

In deze stap hebben we elk voor onze eigen klinische vragen de verschillende evaluaties overlopen en zo bepaald of de aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn al dan niet moesten geadapteerd worden. Indien de adaptatie vereist was, werd er onderling overlegd en toelichting gegeven over welke adaptaties we zouden doorvoeren.

5.1.6 Nazicht door de leescommissie

De leescommissie, Nicolas Delvaux, heeft alle 5 stappen van de waardering van de geselecteerde richtlijnen beoordeeld.

5.2 De adaptatiefase

5.2.1 De eerste versie opmaken

Voor het ontwikkelen van de eerste versie is er vertrokken vanuit de oorspronkelijke richtlijn ontwikkeld door Duodecim. De aanbevelingen geformuleerd door Duodecim zijn elk vergeleken met de weerhouden aanbevelingen uit de matrix. Indien er belangrijke afwijkingen werden gevonden in de aanbevelingen die kwalitatief beter en recenter waren dan de aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn werd de tekst van de Duodecim richtlijn herschreven. Tevens kregen de aanbevelingen die nog geen GRADE hadden een GRADE toegekend. Ook de nieuw toegevoegde aanbevelingen kregen een GRADE. GRADE is een methode om op een overzichtelijke wijze met een uniforme codering een inzicht te krijgen over de sterkte van de aanbeveling alsook de kwaliteit van de achterliggende evidentie. GRADE omvat 2 onderdelen: enerzijds een beoordeling van de bewijskracht en anderzijds

een beoordeling van de graad van aanbeveling. De bewijskracht wordt vertaald naar een lettercode, de graad van aanbeveling in een cijfer.

Tabel 1: Samenvatting Grade

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'*

5.3 De Implementatiefase

5.3.1 Peer review

Voor de peer review wordt de richtlijn ter beoordeling voorgelegd aan een groep van huisartsen (zoals voorzien de doelgroep richtlijngebruikers). De methode voor de peer review is gekozen in samenspraak met praktijkopleider, promotor en co-promotor. Als vooronderzoek hebben we eerst getracht de huidige situatie in kaart te brengen bij de deelnemende artsen (6 in Maasmechelen en 4 in Luik in de opleidingshuisartsenpraktijk). Dit werd gedaan door een bevraging van de deelnemende huisartsen via 3 casussen gebaseerd op de bovenstaande klinische vragen. Er werd een strikt

protocol gevolgd. Elke casus werd besproken in groep en elke arts verduidelijkte mondeling zijn eigen handelen van nu, er werd duidelijk gemaakt dat er geen juiste of foute antwoorden waren.

In de volgende stap beantwoorden de onderzoekers de 3 casussen mondeling met een PowerPointpresentatie over de vernieuwde richtlijn en stelde ze de flowchart van de richtlijn voor. Tijdens dit proces werd getracht een discussie in de groep over de richtlijn te krijgen. De discussie had tot doel barrières en faciliterende factoren voor toepassing van de aanbeveling in kaart te brengen. Nadien werden alle antwoorden verwerkt.

Vervolgens ontvingen de deelnemende artsen via email de richtlijn en de flowchart en een individuele scorelijst in de vorm van een Likert schaal waarbij de toepasbaarheid en haalbaarheid van de richtlijn in de dagelijkse praktijk wordt beoordeeld. Er was per vraag steeds de ruimte voor opmerkingen. Elke scorelijst en hun opmerkingen werden nagekeken. De flowchart werd van 1 januari 2015 tot en met 31 maart 2015 via het EMD beschikbaar gesteld, zodat men deze snel kon raadplegen bij een alopecia geval. Ten slotte is na 3 maanden gebruik een eindevaluatie van de richtlijn en flowchart opgesteld waarbij de focus ligt op de barrières in het gebruik.

Aan de hand van deze bekomen resultaten wordt de definitieve praktijkconsensus over het handelen bij haaruitval opgesteld en besproken met EBM practice en met copromotor en promotor, welke de basis is voor de laatste aanpassingen aan de richtlijn en flowchart.

5.4 Finaal nazicht door de leescommissie

In een latere fase zal de leescommissie van EBMPracticeNet de geadapteerde richtlijn finaal evalueren. Als de geadapteerde richtlijn wordt goedgekeurd, wordt deze online gepubliceerd op EBMPracticeNet.

6 Resultaten

In deze sectie van de thesis worden de resultaten van de screeningsfase en de adaptatiefase beschreven. Deze stappen zijn ook te vinden in de matrix (cd-rom in bijlage). Als laatste zijn de resultaten van de implementatiefase besproken.

6.1 Keuze van het onderwerp

Mijn grootste motivatie om mee te werken aan het herschrijven van een richtlijn is dat ik ook echt iets wou doen waar de huisarts iets aan heeft. Ik zelf als beginnende arts vind richtlijnen een bijzonder grote hulp en EBMPracticeNet wordt geregeld geraadpleegd. Haaruitval is niet zo een frequente aanmeldingsklacht die toch een grote impact heeft in de huisartsenpraktijk en net daarom leek het mij bijzonder handig om hier een duidelijke richtlijn voor handen te hebben.

6.2 Definiëren van de klinische vragen

De klinische vragen die in deze scriptie aan bod komen zijn:

Klinische vraag 1b: Welke diagnostische onderzoeken m.b.t. laboratoriumtesten/technische onderzoeken uitvoeren bij patiënten met haaruitval in de huisartsenpraktijk?

P: patiënten met haaruitval
I: diagnostische onderzoeken m.b.t. laboratoriumtesten
P: huisartsen/dermatologen
O: stellen diagnose en voorspellen onderliggende factoren (vitamine- of mineralentekort, hyper- of hypothyroïdie, anemie, inflammatoire ziekte, auto-immune ziekte?)
H: huisartsenpraktijk/dermatologie

Klinische vraag 2: Wat is de behandeling van patiënten met alopecia areata in de eerste lijn?

P: patiënten met alopecia areata
I: behandeling
P: huisartsen/dermatologen
O: haar op het hoofd
H: huisartsenpraktijk/dermatologie

6.3 Zoeken van relevante richtlijnen en Belgische EBM publicaties

Om één antwoord te vinden op de klinische vragen, werden de gebruikte PIPOH-elementen omgezet naar één overkoepelende MeSH (Medical Subject Headings)-term “Alopecia”. Via de zoekmachines G-I-N, Guideline.gov, Evidence.nhs.uk en Trip Database werd enkel naar richtlijnen gezocht. Op KCE, HGR-CSS, Minerva, Farmaka, Riziv, Bcfi en FOD Volksgezondheid werd naar richtlijnen en relevante Belgische EBM literatuur gezocht. De onderstaande tabel geeft aan welke resultaten er werden bekomen volgens bovenstaande beschreven zoekactie.

Tabel 2: zoekactie relevante richtlijnen en Belgische EBM publicaties

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)
G-I-N	alopecia (mesh term)	2	Nhg Bad 2012 (britisch assoc derm guideline for management alopecia areata)

Guideline.gov	alopecia (mesh term)	53	50 geexcludeerd owv niet primaire scope richtlijn, 3 geïncludeerd (bad, evaluation of hair loss in adult women en treatment of female pattern hair loss)
Evidence.nhs.uk	alopecia (mesh term)	131	126 geexcludeerd owv niet primaire scope, 4 geïncludeerd (NICE alopecia areata en androgenetica male en female, bad met guideline for management alopecia areata)
Trip Database	alopecia (mesh term)	310	alleen guidelines, hiervan 6 geïncludeerd uit de UK en 6 van USA (bad, 3 maal nice, treatment of female pattern hair loss en evaluation of hair loss in adult women)
KCE	alopecia (mesh term)	0	0 gevonden
HGR-CSS	alopecie (mesh term)	1	Voedingsaanbeveling hgr, geexludeerd owv niet primaire scope, toch nuttig: zinktekort kan leiden tot alopecia
Minerva	alopecia (mesh term)	0	0 gevonden
Farmaka	alopecia (mesh term)	0	0 gevonden
Riziv	alopecia (mesh term)	0	0 gevonden
Bcfi	alopecia (mesh term)	10	3 geincludeerd maar artikels geen richtlijnen dus niet in grade opgenomen
FOD Volksgezondheid	alopecia (mesh term)	0	0 gevonden

6.4 Screening van de gevonden richtlijnen en Belgische EBM publicaties

De hierboven beschreven zoekactie leverde op 23/02/2014 507 hits op. Hiervan werden 493 bronnen geëxcuseerd owv hun scope. Bij de 14 overgebleven bronnen werd de titel en het abstract bestudeerd en vergeleken met de opgestelde in- en exclusiecriteria. 4 van de 14 bronnen werden nog geëxcludeerd op basis van de beschreven in- en exclusiecriteria, voornamelijk bronnen ouder dan 5 jaar of niet vrij beschikbaar. Daarnaast werden 4 Belgische artikels aan de kant gezet geëxcludeerd omdat het geen richtlijnen waren, deze werden wel later gebruikt als bron omdat ze toch nuttige informatie bevatten. Een guideline van de British Association of Dermatologists, “guidelines for the management of alopecia areata 2012” werd ook niet weerhouden, omdat deze al besproken is in de duodecim richtlijn van 2013 (laatste Engelstalige update is van 05/08/13). Er werd gewerkt met de duodecim richtlijn van 2013 (8). De duodecimrichtlijn werd niet geüpdatet in de loop van het proces.

Tabel 3: screening van de gevonden richtlijnen en EBM publicaties

Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	Organisatie	Land	Publicatie-jaar	Periode waarin naar literatuur werd gezocht	Evaluatie			
					Bron geselecteerd	Bron uitgesloten	Reden voor exclusie	Commentaar
					9	**5**		
Alopecia (Farmacotherapeutische richtlijnen)	NHG	Nl	01/01/10	1995-2003	0	1	oude richtlijn	

British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. British Association of Dermatologists. NGC:009169	AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)	UK	01/01/12	2002-2012	0	1	al in duodecim geïncludeerd	
Treatment of female pattern hair loss in primary care.	University of Texas	USA	01/05/11	2003-2011	1	0		beantwoordt behandeling alopecia androgen fem, 7 en 9 van agree oke, 23 geen antwoord op.
Evaluation of hair loss in adult women.	University of Texas	USA	5/2004 (revised 21/5/2010)	2005-2010	1	0		beantwoordt klinische vragen van klinisch onderzoek alopecia androgenetica female en klinisch onderzoek algemeen, 7 en 9 van agree oke, 23 geen antwoord op.
Alopecia areata	NICE	UK	01/06/13	2009-2013	1	0		hoge kwaliteit, beantwoordt klin vragen van labo, klin ond en behand alop areata 7,9 en 23 van agree heel goede scores!
Alopecia androgenetic male	NICE	UK	01/02/11	1951-2010	1	0		hoge kwaliteit, beantwoordt klin vragen van klin ond en behand bij alopecia androgenetica bij vrouwen. 7,9 en 23 van agree heel goede scores.
Alopecia androgenetic female	NICE	UK	01/02/11	1977-2010	1	0		hoge kwaliteit richtlijn, beantwoordt klinische vragen van klinisch onderzoek bij alopecia en behandeling van alopecia androgenetica bij mannen. 7,9 en 23 van agree heel goede scores.
Britisch association of Dermatologists. Guideline of the management of alopecia areata	AHRQ	UK	01/10/08		0	1	nieuwe versie beschikbaar	
Folia Pharmacotherapeutica (bcfi): behandeling van alopecie dec 1999	BCFI	België	01/12/99	Dec 1999 gepub	0	1	een oude publicatie, geen richtlijn	
Alopecia, Map of Medicine					0	1		Niet vrij beschikbaar
Folia Pharmacotherapeutica (bcfi): finasteride: risico van borstkanker bij mannen? Nov 2010	BCFI	België	01/11/10	Nov 2010 gepub	1	0		Geen richtlijn. Verschaft belangrijke informatie over de bijwerkingen van finasteride en risico op borstkanker die ook in onze analyse horen te zitten.

Folia Pharmacotherapeutica (bcfi): 5α-reductase-inhibitoren en risico van prostaatkanker 2012	BCFI	België	04/07/05	Okt 2012 gepub	1	0		Geen richtlijn. Verschaft belangrijke informatie over de bijwerkingen van finasteride en risico op prostaatkanker die ook in onze analyse horen te zitten.
Ongewenste effecten bij gebruik van finasteride bij alopecia androgenetica.2009	BCFI	België	01/07/05	April 2009 gepub	1	0		Geen richtlijn. Verschaft informatie over de ongewenste effecten van finasteride bij gebruik bij alopecia androgenetica.
Voedingsaanbevelingen voor België, herziening 2009. Hoge gezondheidsraad België	HGR	België	01/07/05	2006-2009	1	0		Geen richtlijn. Verschaft belangrijke informatie over zinktekort en hun relatie tot alopecia.

6.5 Waardering van de geselecteerde richtlijnen

6.5.1 Evaluatie van de behouden richtlijnen m.b.v. AGREE 2

De vijf weerhouden richtlijnen werden door beide onderzoekers gescreend met gebruik van het AGREE 2 instrument. De belangrijkste conclusie van de AGREE beoordeling was dat er drie richtlijnen van goede kwaliteit waren, nl de 3 CKS richtlijnen;

- Alopecia areata, NICE (UK 2013) (9)
- alopecia androgenetic male, NICE (UK 2011) (10)
- alopecia androgenetic female, NICE (UK 2011) (11)

Deze behaalden volgens beide onderzoekers goede kwaliteitscores. Grote discrepanties tussen de onderzoekers hebben zich niet voorgedaan.
De richtlijn **"**Treatment of female pattern hair loss in primary care" van 2011 van de universiteit van Texas werd niet wordt weerhouden omwille van de onzekerheid over de kwaliteit (geen beschrijving beïnvloeding of conflicterende belangen, kosten-baten analyse niet onderzocht, geen procedure voor herziening, geen goede beschrijving aanbeveling opstelling en de voorkeuren van de doelpopulatie zijn niet nagegaan).
De richtlijn "Evaluation of hair loss in adult women" van 2005 (herzien in 2010) van University of Texas werd ook niet weerhouden omwille van de onzekerheid over de kwaliteit (geen methodologisch expert in werkgroep, rol leden werkgroep ontbreekt, geen perspectieven en voorkeuren van doelpopulatie nagegaan, geen volledige zoekstrategie, onduidelijke methodologie en onderzoeksdesign, geen beschrijving methode opstellen richtlijn, weinig overwegingen voor en nadelen gemaakt in richtlijn, geen omschrijving van de consensusvorming over de richtlijn, geen procedure voor herziening, geen helder en beknopte beleidsopties, geen implementatieluik, geen kostenanalyse en geen beschrijving van de conflicterende belangen).
Details zijn terug te vinden onder stap 4.1 in de matrix.

6.5.2 Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

Voor de 3 richtlijnen die na AGREE 2 werden weerhouden en voor de Duodecimrichtlijn, werd voor elke klinische vraag de inhoud, de onderliggende evidentie en de graad van aanbeveling geïnventariseerd. In de geselecteerde NICE aanbevelingen was er de bemerking dat vele van de

adviezen gebaseerd waren op expert opinies. De Duodecim richtlijn gaf voor sommige aanbevelingen de 'level of evidence' weer, maar geen graad van aanbeveling. In de CKS richtlijnen zijn nergens de 'level of evidence' en de 'grade of recommendation' weergegeven, maar wel is de formulering van de aanbeveling heel duidelijk "wij raden aan/voer dit uit tot overweeg etc." Ook is de onderliggende evidentie van de CKS richtlijnen en bijhorende visie van experts heel uitvoerig beschreven.

6.5.3 Waardering van de aanbeveling op courantheid

De NICE richtlijnen worden systematisch geüpdatet en de veranderingen zijn steeds beschreven. Voor de richtlijn 'alopecia androgenetica-male' en de richtlijn 'alopecia androgenetica-female' is de update datum al vier jaar terug. Er is voor de drie richtlijnen gekeken naar nieuwe recentere referenties.
Voor de klinische vraag 1b "welke labo-onderzoeken bij alopecia" zijn er met de watervalprocedure geen nieuwe belangrijke studies/info over laboratoriumtesten bij alopecia areata/alopecia androgenetica voor mannen en vrouwen gevonden die de aanbeveling in de geselecteerde richtlijnen zou kunnen beïnvloeden.

Voor de klinische vraag 2 "wat is de behandeling alopecia areata in de eerste lijn" was enkel de NICE richtlijn over alopecia areata nuttig, en deze is geüpdatet in juni 2013. De search voor recentere literatuur vanaf 2013 met de beschreven watervalprocedure toonde:
-voor Cochrane 5 resultaten: slechts 1 klinisch relevant: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata uit Britisch Journal of Dermatology van 2013 (12). Deze pilootstudie suggereert positieve resultaten voor intradermale plaatjes-rijke-plasma injecties, maar verdere studies zijn nog nodig om dit positief effect aan te tonen.

-voor Pubmed 16 resultaten: slechts 2 klinisch relevant
:Utilizing electromagnetic radiation for hair growth: a critical review of phototrichogenesis, Dermatol Clin (2013) (13). Er is nog geen onafhankelijke RCT over elektromagnetische stralingstherapie bij alopecia areata die een significant effect kon aantonen, in deze review heel wisselende resultaten, en het mechanisme aan de basis van het effect is ongekend.
:Dermoscopic evaluation of therapeutic response to an intralesional corticosteroid in the treatment of alopecia areata, Ind J Dermotol, 2013 (14). Dit is een clinical trial zonder controlegroep, studie kwaliteit is laag.

Conclusie: voor de tweede klinische vraag 'wat is de behandeling van alopecia areata' zijn er geen recente belangrijke studies gevonden die de aanbevelingen in de geselecteerde richtlijnen zou kunnen beïnvloeden.

6.5.4 Waardering van de aanbeveling op samenhang

Volgende stap is de aanbevelingen beoordelen op samenhang. Voor beide klinische vragen is de zoekstrategie consequent met de klinische vraag. Ook de inclusie en exclusiecriteria komen overeen met de zoektermen.

De consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten was soms moeilijk te beoordelen, aangezien de aan te vragen onderzoeken/labotests en de behandeling vaak gebaseerd is op expertopinie. Er is geprobeerd om een evidentietabel op te vragen voor de drie CKS richtlijnen, maar deze kon niet worden bekomen. Dit hebben we opgelost door de onderliggende literatuur waarnaar verwezen werd op te vragen en na te lezen. Voor de

aanbevelingen die niet steunde op expert opinie zijn alle geselecteerde evidenties en hun onderliggende literatuur nagegaan en hebben de auteurs deze goed geïnterpreteerd en samengevat. Hier konden geen hiaten gevonden worden. Als laatste hebben we gekeken of de geformuleerde evidentie overeen kwam met de geformuleerde aanbeveling. We hebben dus nagekeken of de informatie op een objectieve manier werd omgezet in een aanbeveling. Ook hier konden er voor de aanbevelingen geen fouten gevonden worden.

6.5.5 Waardering van de aanbeveling op toepasbaarheid

Over het algemeen is de toepasbaarheid van de aanbevelingen vrij goed. De doelgroep en patiëntengroep verschilt in België niet t.o.v. deze van de UK. De aanbevelingen die verschillen van de Belgische aanbevelingen zijn hieronder beschreven en onderlijnd.

De aanbevelingen m.b.t. de klinische vraag 1b "**Welke onderzoeken/labotesten uitvoeren bij alopecia":**
-uit de oorspronkelijke Britse duodecim staat een aanbeveling i.v.m alopecia areata: *Alopecia areata may be associated with atopy, coeliac disease or autoimmune thyroiditis. A clinical suspicion should prompt the evaluation of TSH levels or anti-transglutaminase and anti-endomycium antibody assays.*
In de Engselstalige Duodecim richtlijn van 2013 raad men aan om bij vermoeden van coeliakie transglutaminase en anti-endomysium aan te vragen, terwijl in België de richtlijn van Domus Medica, Aanvraag laboratoriumtests door de huisarts van 2011, aanraadt om eerst transglutaminase aan te vragen) en bij een positief resultaat door te sturen naar de gastro-enteroloog en bij een negatief resultaat totaal IgA bij aan te vragen (15). Deze aanbeveling verschilt dus met de aanbevelingen in België, en deze aanbeveling werd in Domus medica gegraded met GRADE 1B.

-Uit de CKS richtlijn Alopeca Androgenetica Female: *Consider basic endocrine investigations if there are features of androgen excess. Initial tests are: Free-androgen index (combined hormonal contraception should be stopped 2 months before measuring this). Prolactin level. Seek specialist advice if levels are abnormal, because further investigation may be required.*
Er werd nagekeken of dit een mogelijkheid is in België. Prolactinebepaling heeft dezelfde voorwaarde als in de UK en kan getest worden door de Belgische laboratoria. De FAI was niet te vinden op het laboformulier van ons labo, maar de vrije testosteron wel, en deze was volgens expert opinie uit de CKS richtlijn hier evenwaardig aan.

Bij de aanbevelingen m.b.t. de klinische vraag 2 **"Wat is de behandeling van alopecia areata in de eerste lijn":**
-Aanbeveling uit de richtlijn CKS Alopecia areata: Consider a trial of a potent topical corticosteroid (such as betamethasone valerate 0.1%, fluocinolone acetonide 0.025%, or hydrocortisone butyrate 0.1%) or very potent topical corticosteroids (such as clobetasol propionate 0.05% scalp application) for 3 months (off-label use). Er werd nagekeken of deze producten overeen kwamen met de Belgische situatie, om dan evt. ook in de Duodecimrichtlijn een concreter advies te kunnen formuleren over de topische corticosteroïden. In de praktijk blijkt uit BCFI 2015 (16) dat in België volgende sterke en heel sterke topische corticosteroïden verkrijgbaar zijn: clobetasol propionaat 0.05%, betamethasone valeraat 0.1% of hydrocortisone butyraat 0.1% en dat fluocinolone acetonide 0.025% in België niet te verkrijgen is. Er staat in de CKS richtlijn geen frequentie van dagelijks gebruik vermeldt.

- In de CKS richtlijn Alopecia Areata staat de aanbeveling: A patient with severe alopecia areata may wish to wear a wig, the cost of which may be eligible for reimbursement depending on local policies.

Dit werd nagevraagd of dit mogelijk is in de Belgische context, en het blijkt dat verschillende ziekenfondsen een pruik voor alopecia areata terugbetaald vanaf 30% haarverlies.

Voor meer informatie raadpleeg de toegevoegde matrix waar alles stap per stap wordt beschreven.

6.6 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

In deze stap hebben we de verschillende evaluaties overlopen en beslist of de duodecim aanbeveling moest worden aangepast.

De conclusie voor klinische vraag 1b **'Welke diagnostische onderzoeken uitvoeren bij patiënten met haaruitval in de huisartsenpraktijk mbt labotesten?'** was dat de duodecim aanbeveling totaal onduidelijk is voor de gemiddelde arts.
Hieronder worden de verschillende klinische vragen en hun aanbevelingen besproken:

A) Bespreking aanbevelingen over de klinische vraag 'Welke diagnostische onderzoeken uitvoeren bij patiënten met haaruitval in de huisartsenpraktijk m.b.t. labotesten?' in de CKS richtlijn Alopecia areata.
Uit de oorspronkelijke richtlijn lijkt het alsof er bij alopecia areata steeds een onderliggende ziekte is die men moet opsporen. Dit blijkt uit de literatuur niet zo te zijn. Er is dan ook besloten om deze toch wat te duiden, 'routine onderzoek is niet nodig voor de diagnose van alopecia areata, maar omdat alopecia areata kan geassocieerd zijn met andere auto-immuunziekte kunnen volgende onderzoeken worden overwogen bij klachten…'
Verder raden ze in de oorspronkelijke Duodecim richtlijn van 2013 aan om bij vermoeden van coeliakie transglutaminase en anti-endomysium aan te vragen, terwijl in België de richtlijn is om eerst transglutaminase aan te vragen (domus medica) en bij een positief resultaat door te sturen naar de gastro-enteroloog en bij een negatief resultaat totaal IgA bij aan te vragen. Verder is er nu ook duidelijk aangegeven welke testen men moet doen als full blood count voor uitsluiten chronische ziekten (BSE, RBC, WBC, Hb en Hct).

B) Bespreking aanbevelingen over klinische vraag 'Welke diagnostische onderzoeken uitvoeren bij patiënten met haaruitval in de huisartsenpraktijk m.b.t. labotesten?' alopecia androgenetica vrouwen. Ook hier hebben we een verandering gemaakt. Omdat de grens tussen abnormaal en normaal vaak dun is bij androgenisme, wilden we toch in deze gevallen een mogelijkheid aanbieden om als huisarts te screenen naar abnormale hyperandrogenisme. Dit door middel van bepaling van vrije androgene index (na 2 maanden stop combinatiepil) en prolactine in het bloed. Bij een afwijkende waarde wordt er aangeraden om door te verwijzen naar de gynaecoloog of internist. Verder zijn ook de klinische indicaties acne en seborreisch eczeem toegevoegd als symptomen van androgenisme omwille van hun relevantie in endocrinologische tekstboeken. Omdat er toch besloten is om deze sectie toe te voegen, leek het ons relevant om dan ook een volledig beeld te kunnen bieden. Daarom ook de toevoeging van de voetnoot 1, wanneer prolactine en vrije androgene index te bepalen en ook de mogelijke onderliggende oorzaken als voetnoot 2 toe te voegen.

C) Bespreking aanbevelingen over klinische vraag 'Welke diagnostische onderzoeken uitvoeren bij patiënten met haaruitval in de huisartsenpraktijk m.b.t. technische labotesten?' in de richtlijn alopecia androgenetica man.

In de Duodecim richtlijn wordt aanbevolen geen labo te doen en dit is ongewijzigd gebleven.

Bij de aanbevelingen over klinische vraag 2 **'Wat is de behandeling van patiënten met alopecia areata in de eerste lijn?'** zijn ook wat veranderingen aangebracht in de Duodecim richtlijn. In de richtlijn is het onduidelijk wanneer welke behandeling kon worden toegepast en in welke dosis voor welke duur. Er werd beslist om de CKS richtlijn alopecia areata te volgen, aangezien deze een duidelijkere behandelingsstrategie had en bij nakijken van de literatuur enkel behandelingen aangeven in deze gevallen waar ze in bestudeerd zijn. Verder hebben wij voorstellen gedaan van sterke cortisonepreparaten en deze te gebruiken gedurende 3 maanden (expert opinie) omdat dit ons beter leek expert opinie te volgen dan dat de arts zelf een strategie bedenkt om te volgen. In de nieuwe richtlijn wordt een onderscheid gemaakt tussen minder dan de helft van de haren verloren en het beleid en meer dan de helft van de haren verloren en hun beleid. De grades zijn ook veranderd. Dit proces is beschreven in de bijlage 12.2, grading klinische vragen 1b en 2. Ook is er toegevoegd wanneer een pruik is terugbetaald in België.

6.7 Nazicht door leescommissie

Nicolas Delvaux, lid van de leescommissie van EBMPracteNet heeft ons huidige werk enthousiast goedgekeurd. Hij heeft de hele screeningsfase beoordeeld, van opstellen van de klinische vragen tot en met selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie. Het opstellen van de klinische vragen en de literatuurscreening waren heel goed en zonder opmerkingen. De evaluatie van de behouden richtlijnen m.b.v. Agree 2 was heel goed en ook de beoordeling van inhoud, courantheid, samenhang en toepasbaarheid van de aanbevelingen waren heel goed. Enige wat hij aanraadde was om bij de beoordeling van de inhoud van de aanbeveling de aanbeveling uit de geselecteerde richtlijn nog niet te vertalen omdat zo belangrijke nuances kunnen verloren gaan. De laatste fase, de selectie van de aanbeveling voor verdere adaptatie was goed maar moest nog verder worden uitgewerkt. Voor het volledige nazicht, zie bijlage 12.5.

6.8 Adaptatiefase

6.8.1 Eerste versie opmaken

Met behulp van het tot nu toe doorlopen adaptatieproces hebben we een eerste versie opgemaakt. Dit heeft iedere onderzoeker apart voor zijn eigen klinische vragen gedaan. Nadien is er samen overlopen welke veranderingen er zijn aangebracht.

6.8.2 Discussiepunten tussen de onderzoekers i.v.m. veranderingen in aanbevelingen

Over het algemeen waren we het met elkaar eens, behalve over de GRADE en de verwoording van de aanbeveling:

'Bij klinische tekens van te veel androgene hormonen in het bloed (hirsutisme, acne, seborreïsch eczeem, PCO, abnormale menstruatiebloedingen, infertiliteit) ***overweeg om/bepaal*** *FAI (vrije androgene index=vrije testosteron[1]) en prolactine te testen* ***(GPP)'.***

[1] Bloedname dient 's ochtends te gebeuren,
hormonale anticonceptie dient minimaal 2 maanden gestopt te zijn

Dit was een moeilijke grading, omdat ze volledig gebaseerd is op expert opinie uit de CKS richtlijn en niet vermeld stond in de duodecim. Toch vonden wij het nodig om ook het alert oog van de huisarts wakker te houden voor ergere onderliggende oorzaken van hyperandrogenisme. Hier hebben we in overleg dan toch gekozen voor GPP. Om hier een GPP voor te gebruiken, of een GRADE C=laagste GRADE heeft bij ons ook voor moeilijkheden gezorgd (zie discussie). In overleg met Martine Goossens hebben we er voor gekozen om voor deze op expert opinie gebaseerde aanbeveling een GPP te kiezen. Er moet wel rekening mee gehouden worden dat hoewel de testen beschikbaar zijn in huisartsenpraktijk (via PBO),de medische expertise en kennis bij huisartsen eerder laag is. Er is ook een lage voorafkans in de populatie is op erge onderliggende ziekten. Deze denkpiste heeft dus tot de volgende woordenkeuze geleid:

'Bij klinische tekens van te veel androgene hormonen in het bloed (hirsutisme, acne, seborreïsch eczeem, PCO, abnormale menstruatiebloedingen, infertiliteit) ***overweeg*** *om FAI (vrije androgene index=vrije testosteron[1]) en prolactine te testen* ***(GPP).*** *Bij verhoogde waarden doorverwijzen naar gynaecoloog of internist voor verder onderzoek[2] (GRADE 1C)'.*

6.8.3 Overzicht van de aanpassingen in de aanbevelingen

Om een duidelijk overzicht te bieden welke voorlopige aanpassingen er gebeurd zijn in de originele duodecim aanbevelingen, zullen deze aanpassingen hieronder worden weergegeven a.d.h.v. de klinische vragen. De aanpassingen worden gemarkeerd in het vet. Wat volgt is dus een voorlopige geadapteerde versie van de aanbevelingen. Verdere adaptatie kan nog volgen na Peer review (volgende fase).

Klinische vraag 1b*:* Welke diagnostische onderzoeken uitvoeren bij patiënten met haaruitval in de huisartsenpraktijk m.b.t. laboratoriumtesten onderzoeken?

- **Enkel aangewezen indien anamnese of klinisch onderzoek een geassocieerde of onderliggende aandoening doet vermoeden.**
- Alopecia areata
    - **routine investigatie is niet nodig voor de diagnose van alopecia areata (GRADE 1C)**, maar omdat alopecia areata geassocieerd kan zijn met andere auto-immuunziektes kunnen volgende onderzoeken overwogen worden bij klachten:
        - TSH voor hypothyroïdie,
        - **BSE, RBC, WBC, Hb en Hct** voor anemie o.b.v. chronische ziektes
        - **anti-transglutaminase voor coeliakie**
        - bij twijfel aan de diagnose, overweeg afname van huidschilfers voor schimmelinfectie, lupus antilichamen, complet en TSH (bij telogeen effluvium) of een huidbioptie. Zeldzame oorzaken van haarverlies zijn zink tekort (malabsorptie) en secundaire syfilis. Bij vermoeden kan in het bloed zink en treponema pallidum antilichamen worden nagekeken.
        - **Routine testen van de ijzerstatus wordt niet aanbevolen (GRADE 1A)**
- Alopecia androgenetica bij vrouwen

[1] Bloedname dient 's ochtends te gebeuren,
hormonale anticonceptie dient minimaal 2 maanden gestopt te zijn

[2] een teveel aan androgenen wordt meestal veroorzaakt door een polycystisch ovarieel syndroom, maar ook andere oorzaken moeten overwogen worden: congenitale adrenale hyperplasie, androgeen secreterende tumoren, Cushing syndroom.

- labotesten zijn voor de diagnose van androgenetische alopecia bij vrouwen meestal niet nodig, de diagnose wordt gesteld o.b.v. klinisch onderzoek.
- bij klinische tekens van te veel androgene hormonen in het bloed (hirsutisme**, acne, seborreïsch eczeem**, PCO, abnormale menstruatiebloedingen, infertiliteit) **overweeg om FAI (vrije androgene index=vrije testosteron[1]) en prolactine te testen (GPP). Bij verhoogde waarden doorverwijzen naar gynaecoloog of internist voor verder onderzoek[2] (GRADE 1C).**

- Alopecia androgenetica bij mannen
  - Het is aangewezen geen labo-onderzoeken te doen bij alopecia androgenetica bij mannen (GRADE 1C)

Voetnoot:

[1] Bloedname dient 's ochtends te gebeuren,
hormonale anticonceptie dient minimaal 2 maanden gestopt te zijn

[2] een teveel aan androgenen wordt meestal veroorzaakt door een polycystisch ovarieel syndroom, maar ook andere oorzaken moeten overwogen worden: congenitale adrenale hyperplasie, androgeen secreterende tumoren, Cushing syndroom.

Klinische vraag 2: Wat is de behandeling van patiënten met alopecia areata in de eerste lijn?

- De prognose wordt niet beïnvloed door de behandeling, maar behandeling kan de haargroei tot op zekere hoogte doen toenemen.
- **Indien minder dan de helft van de haren verloren: bespreek afwachten, opvolgen en zonnebescherming (GRADE 1C).**
  Indien toch graag verwijzing naar specialist kan deze intralesionale cortico's proberen (GRADE 2C).

- **Indien meer dan de helft van de haren verloren en geen tekenen van teruggroei kan naar de specialist worden verwezen voor immunotherapie (GRADE 2B), maar deze geeft vaak irritatie als bijwerking.**
  Bij patiënten die niet willen verwezen worden of wachten op de dermatoloog kan 3 maanden ononderbroken zeer sterke of sterke corticosteroïden (enkel bij volwassen, niet zwangere patiënten en niet gebruiken in het gezicht: clobetasol propionaat 0.05%, betamethasone valeraat 0.1% of hydrocortisone butyraat 0.1%) worden overwogen. (GRADE 2B). Deze kan folliculitis als bijwerking geven.

- Pruiken worden **in België door verschillende ziekteverzekeringen terugbetaald voor alopecia areata vanaf 30% haarverlies.**
- Plantaardige producten, vitamines, supplementen met sporenelementen etc. zijn niet nuttig

[1] Bloedname dient 's ochtends te gebeuren,
hormonale anticonceptie dient minimaal 2 maanden gestopt te zijn

[2] een teveel aan androgenen wordt meestal veroorzaakt door een polycystisch ovarieel syndroom, maar ook andere oorzaken moeten overwogen worden: congenitale adrenale hyperplasie, androgeen secreterende tumoren, Cushing syndroom.

6.8.4 Grading van de nieuwe aanbevelingen

Hier onder volgt een beknopte beschrijving van het proces van grading van aanbevelingen. Om deze beschrijving te kunnen doen hebben we een les gevolgd gegeven door Dr. Nicolas Delvaux op dinsdag 23 september 2014.Voor elke aanbeveling wordt zoals in de methoden beschreven eerst een beoordeling van de evidentie gedaan, wat zich vertaald in een letter vb. C, en nadien een beoordeling van de recommendation wat zich vertaalt in een toegevoegd cijfer vb. 1C.

De **beoordeling van de evidentie** gebeurt door eerst het type van evidentie te bepalen van de onderliggende literatuur van de aanbeveling. Dit kan bijvoorbeeld een RCT/cohorte studie/… etc. zijn. Nadien wordt gekeken naar de downgraders van de evidentie: Zijn er beperkingen in de studiekwaliteit? Is er sprake van inconsistentie? Is er onzekerheid over directness? Wat is de nauwkeurigheid van studie en het coincidence interval? Is er een publicatie bias? Al deze voorgaande factoren worden downgraders genoemd en zorgen ervoor dat de evidentie lager wordt gescoord dan enkel door het type van evidentie te verwachten is. Dan wordt er gekeken naar de upgraders. Upgraders zijn factoren die de level of evidence 'beter maken'. Zo is een sterke associatie bij een observationele studie een upgrader (Relatief risico= de kans op ziekte bij risicogroep in vergelijking met de controle groep >5), een dosis response gradient bij een experimentele studie of eventuele confouders die het effect hebben verminderd. Aan de hand van de level of evidence (bepaald door het type evidentie, de downgraders en de upgraders) wordt er dus een letter toegekend: met A als beste en C als minst goede evidentie. Voor een overzicht zie tabel 1 in hoofdstuk 5, Materialen en Methoden. Deze stap hebben Katrien en ik elk apart voor onze eigen aanbevelingen per klinische vraag uitgewerkt.

De **grade of recommendation** wordt bepaald door de grade van de algemene aanbeveling, de importance of the outcome measure, the size of the effect, the cost of the effect, het basisrisico in de populatie, de vertaalbaarheid van de aanbeveling naar de werkelijkheid en door de voorkeuren van de studiepopulatie. Aan de grade of recommendation wordt dus een 1 (meest aanbevolen) of een 2 (minder aanbevolen) toegevoegd. De grade of recommendation is tot stand gekomen door overleg tussen Katrien en mij. Hierbij zijn enkel moeilijkheden ondervonden bij de grading van de aanbeveling rond prolactine en vrij testosteron. Dit is beschreven in de discussie.

In bijlage 12.2 is de volledige uitgebreide grading per aanbeveling te vinden.

6.9 Implementatiefase

In de laatste fase van het manamaproject, werden de praktijkaanbevelingen geadapteerd voor gebruik in de lokale context. Hiervoor werden de aangepaste praktijkaanbevelingen getoetst in de opleidingspraktijken.

6.9.1 Peer review

Eerst werd er in een vooronderzoek getracht de huidige situatie in kaart te brengen via een bevraging van de deelnemende huisartsen (6 in Maasmechelen en 4 in Luik in de opleidingshuisartsenpraktijk) via 3 casussen. Elke casus werd geprojecteerd op een scherm en besproken in groep en elke arts verduidelijkte zijn huidig handelen. In deze fase werd onderling overleg of discussie aangemoedigd tussen de artsen. De 3 casussen:

<u>Casus 1</u>

- Een patiënt komt op consultatie met haaruitval, welke klinische onderzoeken zou je doen om na te gaan over welk soort haaruitval het gaat?
- Zou je een labo doen? Als je besluit om een labo te doen, in welke gevallen zou je een labo doen? Als je een labo zou doen, welke testen zou je aanvragen?
- Na een grondig klinisch onderzoek zie je dat de patiënt haarverlies in plekken heeft met yellow dots. Verder klinisch onderzoek is normaal. Je besluit dat de patiënt lijdt aan alopecia areata. Wat doe je (specifieer)?

<u>Casus 2</u>

- Jan, 40j, komt op consultatie met haaruitval. Hij vertelt dat het haarverlies sinds een half jaar bezig is, eerst geleidelijk maar nu is het reeds zichtbaar. Jan vertelt dat zijn vader dit ook rond deze leeftijd had en nu helemaal kaal is. Bij klinisch onderzoek merk je een terugtrekkende haargrens, het meest uitgebreid op de kruin en op de slapen. Verder is je anamnese en klinisch onderzoek normaal. Je besluit dat Jan aan alopecia androgenetica (mannelijke kaalheid) lijdt. Wat doe je?

<u>Casus 3</u>

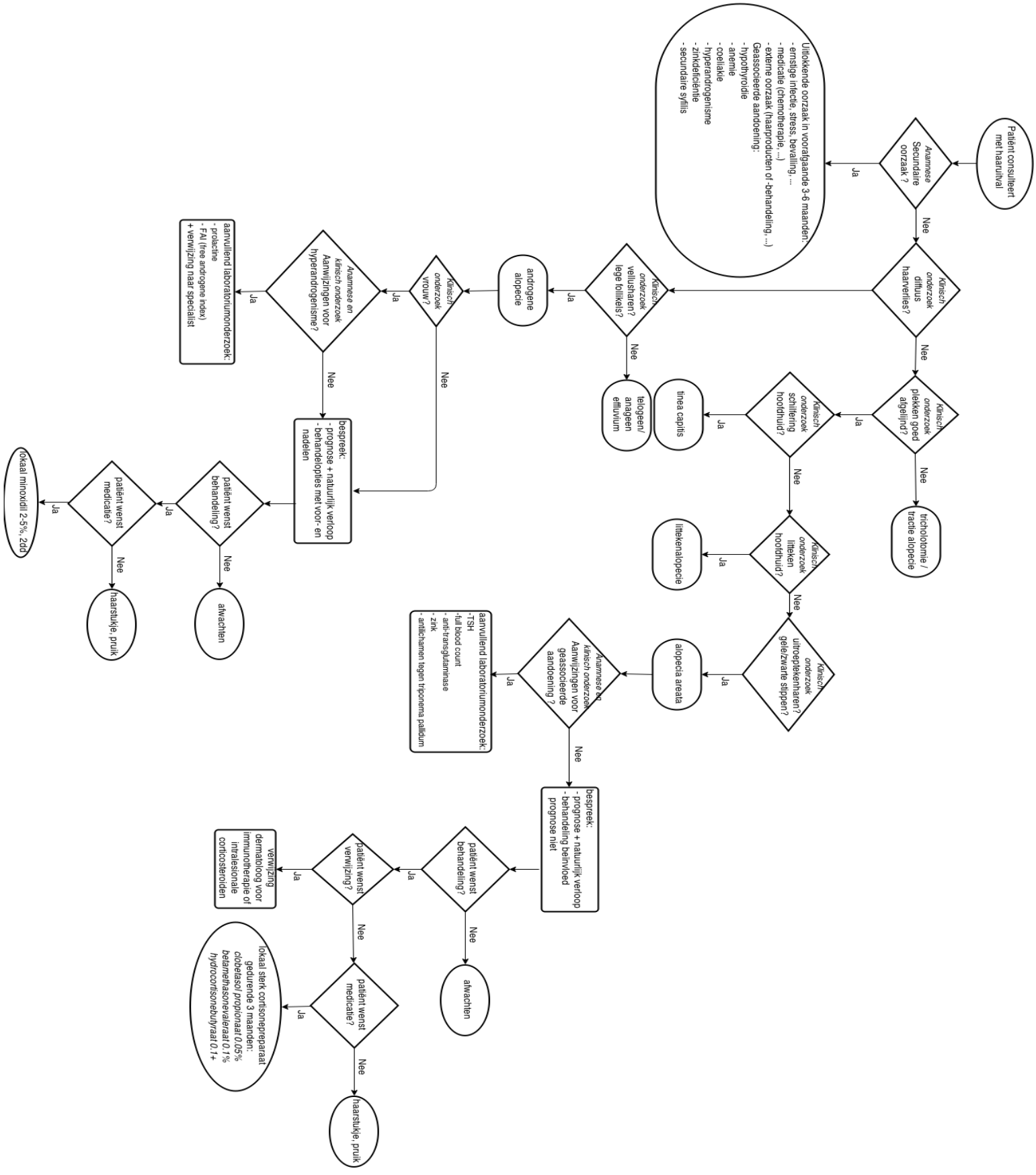
- Jan, 40j, komt op consultatie met haaruitval. Hij vertelt dat het haarverlies sinds een half jaar bezig is, eerst geleidelijk maar nu is het reeds zichtbaar. Jan vertelt dat zijn vader dit ook rond deze leeftijd had en nu helemaal kaal is. Bij klinisch onderzoek merk je een terugtrekkende haargrens, het meest uitgebreid op de kruin en op de slapen. Verder is je anamnese en klinisch onderzoek normaal. Je besluit dat Jan aan alopecia androgenetica (mannelijke kaalheid) lijdt. Wat doe je?

Nadien beantwoordden de onderzoekers de casussen met de vernieuwde richtlijn (zie hoofdstuk 7) en stelden de flowchart voor (figuur 1). Tijdens dit proces werd discussie in de groep over de richtlijn ook aangemoedigd. De discussie had tot doel barrières en faciliterende factoren voor toepassing van de aanbeveling in kaart te brengen. Er werd de deelnemende artsen verzekerd dat alle antwoorden anoniem verwerkt zouden worden.

Vervolgens ontvingen de deelnemende artsen via email de richtlijn en een individuele scorelijst in de vorm van een Likert schaal waarbij de toepasbaarheid en haalbaarheid van de richtlijn in de dagelijkse praktijk werd beoordeeld (zie bijlage).
Ook werd de flowchart via het EMD (elektronisch medisch programma) beschikbaar gesteld, zodat deze snel bij de hand was bij een alopecia geval omdat alopecia een niet heel frequente aanmeldingsklacht is. Ten slotte werd na 3 maanden gebruik een eindevaluatie van de richtlijn en flowchart opgesteld met de focus op de barrières in het gebruik.

Aan de hand van de bekomen resultaten van de peer review en het gebruik van de flowchart werd de definitieve praktijkconsensus over het handelen bij haaruitval opgesteld en besproken met EBM practice en met copromotor en promotor.

Figuur 1. Flow chart Alopecia



6.9.2 De belangrijkste resultaten van de peer review m.b.t. de casussen

6.9.2.1 Globale evaluatie

Als we kijken naar de globale evaluatie van haalbaarheid en toepasbaarheid van de nieuwe richtlijn in de twee praktijken, werd deze heel goed gescoord. De Likert schaal toonde bij 9 deelnemers geen opmerkingen en werd door alle 10 de deelnemers van eens en helemaal eens dat de aanbevelingen toepasbaar én haalbaar bevonden. Er werd een opmerking gegeven in de Likert schaal i.v.m. het klinisch onderzoek maar deze zal verder worden behandeld in de thesis van Katrien Braekers.

6.9.2.2 Resultaten barrières voor het toepassen van de aanbevelingen

Het aanvragen van labotesten bij alopecia gebeurt in de praktijk erg vaak (maar niet altijd). Factoren die blijken hier in mee te spelen zijn vrouwelijk geslacht (krijgt sneller een labo voor anemie of schildklier), ernstig haaruitval en langdurig haaruitval. Sommige artsen bepalen bij androgene haaruitval bij vrouwen DHA en totaal testosteron. De nieuwe aanbeveling i.v.m. labo bij alopecia werd door alle artsen aanvaard, wel met de bedenking of dat vrije androgene index wel op het laboformulier staat? Het laboformulier werd bekeken en vrij testosteron staat er op. Na deze bemerking werd deze aanbeveling aanvaard. Een andere opmerking is dat de indicatiestelling van het aanvragen van zink niet duidelijk beschreven is (enkel malabsorptie). De aanbeveling rond zink stond in de oorspronkelijke Duodecim richtlijn en is van daar ook zo overgenomen. De CKS richtlijn vermelde geen aanbeveling i.v.m. zinkbepaling. Nog een praktische opmerking is het bepalen van zink in de meeste labo's maar om de enkele weken en moet en dan juist een bloedafname gebeuren op die dag wat helemaal niet praktisch is. Een eventuele aanvulling kan hier ook zijn om nog een voetnoot te maken die dit duidelijker maakt en de Belgische situatie hier ook in kadert. De aanbeveling i.v.m. het aanvragen van labotesten bij alopecia werd nadien zonder verdere opmerkingen over barrières en haalbaarheid door alle artsen aanvaard. Algemeen kan men dus zeggen dat de artsen bereid zijn om de aanbevelingen m.b.t. labotesten bij alopecia in de praktijk toe te passen (mits evt. een extra voetnoot van aanbeveling rond zink). Hier zijn dus geen grote aanpassingen van de aanbevelingen of hun grade nodig.

Met het behandelen van alopecia areata zijn niet alle artsen vertrouwd. Er is hier toch sneller de neiging om door te sturen dan bij andere vormen van haaruitval. Het verwachtte resultaat van de verschillende therapieën is ook vaak niet bekend bij de artsen. De therapieën die de artsen zelf aanhaalden waren lokale corticosteroïden. Verwijzing werd door de artsen vooral bepaald afhankelijk van de vraag van de patiënt.

Globaal gezien toonde de huisarts toont zich bereid om bij de behandeling van weinig alopecia areata een afwachtende boodschap te brengen. Toch zou er als de patiënt echt een behandeling wenst (ook bij niet al te uitgebreide alopecia areata) worden overgegaan naar lokale sterke corticosteroïden in de wetenschap dat voor deze indicatie weinig bewezen is. Voor het voorschrijven en gebruik van lokale corticosteroïden zagen de artsen geen barrières. Uitgebreide alopecia areata zonder terug groei zou door de huisarts bij wens van de patiënt om behandeld te worden naar de dermatoloog verwezen worden, veel minder dan zelf lokale corticosteroïden voor te schrijven. Omdat er voor lokale corticosteroïden een enkel RCT studie bestaat die het effect op korte termijn beschrijft bij matig en ernstige alopecia areata (zie grading) zouden we de richtlijn kunnen

veranderen naar bij matig tot ernstig alopecia areata kunnen lokale corticosteroïden geprobeerd worden (eerder dan bij meer dan de helft haaruitval).

6.9.3 Peer review: gebruik richtlijn en flowchart in de praktijk

In de drie maanden waarover de flowchart en richtlijn kon gebruikt worden via het EMD, is hij door 5 artsen gebruikt van de tien.

In de praktijk bij Katrien Braekers werd gedurende 3 maanden 5 maal een presentatie van haaruitval gedocumenteerd. In slechts 3 gevallen viel deze vraag binnen het bestek van onze thesis

-2 maal alopecia androgenetica bij de vrouw, 2 maal is er een labo gebeurd owv andere redenen, en waarbij esthetische opties zijn aangeraden.

-1 maal is er een voorschrift geschreven bij minoxidil bij een jongere man, hij nam dit al en was er heel tevreden van

(-1 maal tractie alopecie (valt buiten deze thesis))

(-1 maal seborreisch eczeem (valt buiten deze thesis))

In de praktijk bij mij werd er slechts een maal een geval van alopecia gezien, nl alopecia androgenetica bij een vrouw. Hiervoor werd een bloedname gedaan met prolactine en vrij testosteron en deze was normaal. Er werd geen behandeling opgestart.

De beoordeling van de flowchart en de richtlijn na 3 maanden gebruik gebeurde met de zelfde Likert schaal als werd gebruikt na het voorstellen van de richtlijn. Deze toonde slechts weinig verschillen met de eerste Likertschalen. De algemene trend was nog steeds bij alle artsen een goed tot zeer goede evaluatie van haalbaarheid en toepasbaarheid. Bij alle artsen werd er een score gegeven van eens tot helemaal eens van toepasbaarheid en haarbaarheid. De opmerkingen:

-moeilijk klinisch onderzoek door weinig ervaring (zie thesis Katrien Braekers)

-vrouwen zullen sneller een behandeling wensen voor alopecia androgenetica dan mannen omdat dit sociaal minder aanvaard is

-pruik is erg duur, als hij niet is terugbetaald

Voor een objectievere peer review van de flowchart en richtlijn was een groter aantal artsen nodig geweest over een langere periode. Deze flowchart zal voor gebruik zeker nog door een groter aantal gebruikers uit doelgroep moeten gevalideerd worden alvorens gebruik.

6.10 Formuleren van praktijkconsensus

Na het gebruik van de flowchart en de richtlijn gedurende 3 maanden werd nagegaan met welke aanbevelingen de artsen moeilijkheden hadden bij het toepassen en waarom dit zo was. In welke situaties werd de richtlijn niet gevolgd? Wat is hier het probleem? Wat zijn de barrières? Om voldoende naar de oorzaken van het probleem te kijken werden deze factoren opgelijst in een visgraatdiagram.

De richtlijn werd door de 5 verschillende artsen gevolgd. Echte barrières hebben zich niet voorgedaan met betrekking tot de aanvullende onderzoeken/labo bij alopecia of de behandeling van alopecia areata, enkel een arts die vond dat een pruik voor zijn patiënt met alopecia androgenetica te duur was (wegens niet terugbetaling). Verder werd bij de artsen algemeen een afwachtende houding aangeraden of esthetische opties. Dit is voor ons als auteurs een boodschap dat met het voorstellen van de richtlijn de kennis van de huisarts omtrent de verwachte resultaten van de verschillende behandelingen is verbeterd. In de onderstaande visgraatdiagram zijn de barrières opgenomen die zowel tijdens het eerste gesprek na het bespreken van de richtlijn aan bod zijn gekomen als nadien tijdens het tweemaal invullen van de Likert schaal.

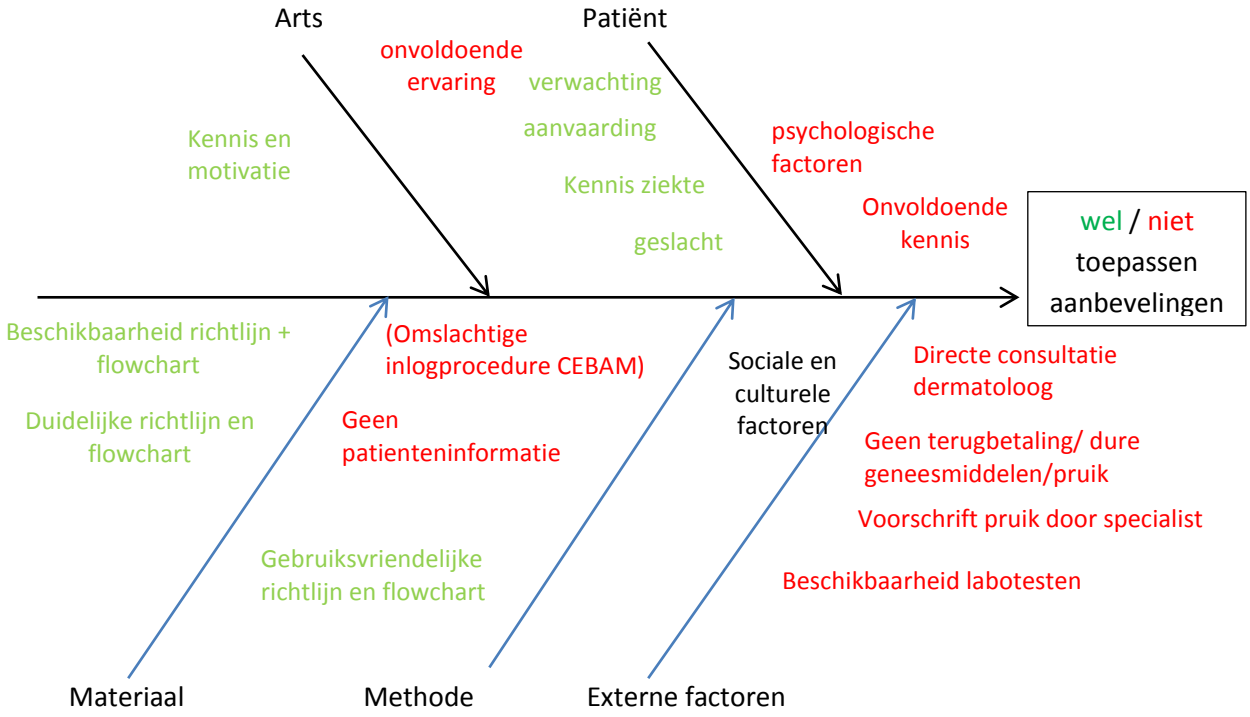
De faciliterende factoren om de aanbevelingen toe te passen door de **arts** zijn vooral de kennis en motivatie. Kennis is gebleken zeer wisselend te zijn tussen de artsen, mede te wijten aan de lage prevalentie van aanmeldingsklacht van alopecia in het algemeen. Er is dan ook gebleken uit de eerste navraag van het dagelijks handelen bij alopecia areata dat de behandelingen zeer verschillend zijn. Onvoldoende ervaring is een puntje dat terug kwam op de Likert schaal bij de diagnostiek van alopecia, vooral m.b.t. het inspecteren van de haren en follikels (zie thesis Katrien Braekers).

De **patiënt** is heel belangrijk en staat centraal in de behandeling van alopecia areata omdat de behandeling eerder 'palliatief' dan curatief is. De verwachtingen van de patiënt bepalen in grote mate het verloop van de consultatie en de behandelingsoptie. Ook dit werd veel aangehaald in het evaluatiegesprek over de richtlijn. De aanvaarding van de patiënt en het geslacht kunnen de behandeling van alopecia. Artsen geven aan dat de impact van alopecia areata voor vrouwen mogelijks groter is dan deze voor mannen en zijn dan ook geneigd om vrouwen sneller iets voor te schrijven dan mannen. Toch is dit weer erg bepalend door de voorkeur van de patiënt. Ook de kennis van de patiënt over de ziekte kan het gemakkelijker maken voor de arts om een afwachtende houding aan te nemen. De mate waarin de patiënt psychologisch lijdt van de ziekte is ook een factor die mee de voorkeur en verwachting van de patiënt zal bepalen.

Het **materiaal** zijn de aanbevelingen zelf, nl de richtlijn en de flowchart. Hoe duidelijker de richtlijn, hoe gemakkelijker de implementatie in de praktijk zal gebeuren. Verder vermelden de artsen op het evaluatiegesprek dat ze de inlogprocedure van CEBAM heel omslachtig vinden en vaak verschillende keren moeten inloggen. Deze richtlijn heeft geen brochure of andere patiënteninformatie en dit kan de implementatie van de richtlijn in de weg staan.

De **methode** van de aanbevelingen is via een flowchart en een richtlijn. Deze werd door de gebruikers als gebruiksvriendelijk aanzien.

De **externe factoren** die meespelen in de implementatie van de aanbevelingen zijn zeker en vast de prijs van de behandeling. Vele producten of esthetische middelen zijn niet terug betaald en dit kan een probleem zijn voor patiënten in een lage socio-economische klasse. Ook het feit dat een pruik bij alopecia areata door sommige ziekenfondsen enkel is terugbetaald op voorschrift van de dermatoloog. Ook is verdere studie nodig om de percentages van patiënten te kennen die eerst naar de huisarts komen en de patiënten die onmiddellijk naar de huidspecialist gaan.



Figuur: Barrières en faciliterende factoren in de toepassing van de aanbeveling

De praktijkconsensus is dat de aanpassingen mogen aanvaard worden en dat deze zowel toepasbaar als haalbaar zijn. De finale richtlijn wordt in het volgende hoofdstuk beschreven.

7 De finale richtlijn

Alopecia

1. Overzicht materiaal

Alopecia Areata, NICE Clinical Knowledge Summaries 2013

Alopecia, androgenetic – male, NICE Clinical Knowledge Summaries 2011

Alopecia, androgenetic – female, NICE Clinical Knowledge Summaries 2011

2. Doelstelling

Een op wetenschap gebaseerde houvast bieden bij de diagnose en behandeling van haaruitval.

3. Doelgroep voor de richtlijn

Artsen van de eerste lijn en dermatologen.

4. Patiëntenpopulatie

Patiënten met haaruitval in het bijzonder alopecia areata en alopecia androgenetica bij vrouwen en mannen.

5. Klinische vragen

Klinische vraag 1: Welke diagnostische onderzoeken (technische onderzoeken/laboratoriumtesten) uitvoeren bij patiënten met haaruitval in de eerste lijn?

Klinische vraag 2: Wat is de behandelingen van alopecia areata in de eerste lijn?

6. Kernboodschap

Klinische vraag 1: Welke diagnostische onderzoeken (technische onderzoeken/laboratoriumtesten) uitvoeren bij patiënten met haaruitval in de eerste lijn?

- Alopecia areata
    - Routine investigatie is niet nodig voor de diagnose van alopecia areata (GRADE 1C)
    - Bij klinisch vermoeden van geassocieerde coeliakie raadt aanbevolen anti-transglutaminase te bepalen (GRADE 1B)
    - Routine testen van de ijzerstatus wordt niet aanbevolen (GRADE 1A)
- Alopecia androgenetica bij vrouwen
    - bij klinische tekens van te veel androgene hormonen in het bloed (hirsutisme, acne, seborreïsch eczeem, PCO, abnormale menstruatiebloedingen, infertiliteit) overweeg om FAI (vrije androgene index=vrije testosteron[1]) en prolactine te testen (GPP). Bij

[1] Bloedname dient ‘s ochtends te gebeuren,
hormonale anticonceptie dient minimaal 2 maanden gestopt te zijn

verhoogde waarden doorverwijzen naar gynaecoloog of internist voor verder onderzoek[1] (GRADE 1C).

- Alopecia androgenetica bij mannen
    - Het is aangewezen geen labo-onderzoeken te doen bij alopecia androgenetica bij mannen (GRADE 1C)

Klinische vraag 2: Wat is de behandelingen van alopecia areata in de eerste lijn?

- Bij minder dan de helft van de haren verloren, bespreek afwachten, opvolgen en zonnebescherming (GRADE 1C).
- Als toch graag verwijzing naar specialist (bij minder dan de helft van de haren verloren) kan deze intralesionale cortico's proberen (GRADE 2C).
- Indien meer dan de helft van de haren verloren en geen tekenen van terug groei kan naar de specialist worden verwezen voor immunotherapie (GRADE 2B), maar deze geeft vaak irritatie als bijwerking.
- Bij patiënten die niet willen verwezen worden of wachten op de dermatoloog (met uitgebreide of chronische alopecia areata) kan 3 maanden ononderbroken zeer sterke of sterke corticosteroïden: clobetasol propionaat 0.05%, betamethasone valeraat 0.1% of hydrocortisone butyraat 0.1%) worden overwogen (enkel bij volwassen, niet zwangere patiënten en niet gebruiken in het gezicht) (GRADE 2B). Deze kan folliculitis als bijwerking geven.
- Pruiken worden in België door verschillende ziekteverzekeringen terugbetaald voor alopecia areata vanaf 30% haarverlies.
- Plantaardige producten, vitamines, supplementen met sporenelementen etc. zijn niet nuttig

7. Toelichting tot de aanbeveling

Klinische vraag 1: Welke diagnostische onderzoeken (technische onderzoeken/laboratoriumtesten) uitvoeren bij patiënten met haaruitval in de eerste lijn?

Aanvullend onderzoek

- Enkel aangewezen indien anamnese of klinisch onderzoek een geassocieerde of onderliggende aandoening doet vermoeden.
- Alopecia areata
    - routine investigatie is niet nodig voor de diagnose van alopecia areata (GRADE 1C), maar omdat alopecia areata geassocieerd kan zijn met andere auto-immuunziektes kunnen volgende onderzoeken overwogen worden bij klachten:
        - TSH voor hypothyroïdie,
        - BSE, RBC, WBC, Hb en Hct voor anemie o.b.v. chronische ziektes
        - anti-transglutaminase voor coeliakie (GRADE 1B)
        - bij twijfel aan de diagnose, overweeg afname van huidschilfers voor schimmelinfectie, lupus antilichamen, complet en TSH (bij telogeen effluvium) of een huidbioptie. Zeldzame oorzaken van haarverlies zijn zink tekort (malabsorptie) en secundaire syfilis. Bij vermoeden kan in het bloed zink en treponema pallidum antilichamen worden nagekeken.
        - Routine testen van de ijzerstatus wordt niet aanbevolen (GRADE 1A)
- Alopecia androgenetica bij vrouwen

[1] een teveel aan androgenen wordt meestal veroorzaakt door een polycystisch ovarieel syndroom, maar ook andere oorzaken moeten overwogen worden: congenitale adrenale hyperplasie, androgeen secreterende tumoren, Cushing syndroom.

    - labotesten zijn voor de diagnose van androgenetische alopecia bij vrouwen meestal niet nodig, de diagnose wordt gesteld o.b.v. klinisch onderzoek.
    - bij klinische tekens van te veel androgene hormonen in het bloed (hirsutisme, acne, seborreïsch eczeem, PCO, abnormale menstruatiebloedingen, infertiliteit) overweeg om FAI (vrije androgene index=vrije testosteron[1]) en prolactine te testen (GPP). Bij verhoogde waarden doorverwijzen naar gynaecoloog of internist voor verder onderzoek[2] (GRADE 1C).
- Alopecia androgenetica bij mannen
    - Het is aangewezen geen labo-onderzoeken te doen bij alopecia androgenetica bij mannen (GRADE 1C)

Klinische vraag 2: Wat is de behandelingen van alopecia areata in de eerste lijn?

- De prognose wordt niet beïnvloed door de behandeling, maar behandeling kan de haargroei tot op zekere hoogte doen toenemen.
- Indien minder dan de helft van de haren verloren: bespreek afwachten, opvolgen en zonnebescherming (GRADE 1C).
  Indien toch graag verwijzing naar specialist kan deze intralesionale cortico's proberen (GRADE 2C).

- Indien meer dan de helft van de haren verloren en geen tekenen van teruggroei kan naar de specialist worden verwezen voor immunotherapie (GRADE 2B), maar deze geeft vaak irritatie als bijwerking.

  Bij patiënten die niet willen verwezen worden of wachten op de dermatoloog kan 3 maanden ononderbroken zeer sterke of sterke corticosteroïden (enkel bij volwassen, niet zwangere patiënten en niet gebruiken in het gezicht: clobetasol propionaat 0.05%, betamethasone valeraat 0.1% of hydrocortisone butyraat 0.1%) worden overwogen. (GRADE 2B). Deze kan folliculitis als bijwerking geven.

- Pruiken worden in België door verschillende ziekteverzekeringen terugbetaald voor alopecia areata vanaf 30% haarverlies.
- Plantaardige producten, vitamines, supplementen met sporenelementen etc. zijn niet nuttig

8.Basis voor de aanbeveling

De richtlijn is gebaseerd op de originele Duodecim-aanbevelingen en waar nodig aangepast op basis van bovenstaande NICE richtlijnen. Deze laatste zijn Britse richtlijnen, gericht op eerstelijnsartsen. Ze geven een gestructureerd overzicht over de meest recente literatuur. De richtlijnen werden door de auteurs geïnterpreteerd en er werd een GRADE aan de aanbeveling toegekend. Dit proces wordt beschreven in bijlage 12.2.

[1] Bloedname dient ‘s ochtends te gebeuren,
hormonale anticonceptie dient minimaal 2 maanden gestopt te zijn

[2] een teveel aan androgenen wordt meestal veroorzaakt door een polycystisch ovarieel syndroom, maar ook andere oorzaken moeten overwogen worden: congenitale adrenale hyperplasie, androgeen secreterende tumoren, Cushing syndroom.

Klinische vraag 1: Welke diagnostische onderzoeken (technische onderzoeken/laboratoriumtesten) uitvoeren bij patiënten met haaruitval in de eerste lijn?

De basis voor aanbevelingen en veranderingen m.b.t. aanvragen technische onderzoeken/labotesten bij alopecia areata:

1. Routine investigatie is niet nodig voor de diagnose van alopecia areata (GRADE 1C)

Deze aanbeveling is gebaseerd op expert opinie uit een richtlijn gepubliceerd in 'the British Association of Dermatologists' [Messenger et al, 2012](5), en expert opinie uit verschillende review artikels [Drake et al, 1992; Bertolino, 2000; Madani and Shapiro, 2000](6)(7)(8). De auteurs van deze Duodecimaanbeveling beoordeelden deze als GRADE C, een laag niveau van bewijskracht. Omwille van de lage voorkans op auto-immuunziektes bij patiënten met alopecia areata, is het volgens de auteur daarom niet aangeraden om bij iedereen te testen op andere auto-immuunziekten zonder symptomen. Sterke aanbeveling, 1. Totaal voor deze aanbeveling: GRADE C1.

2. Bij klinisch vermoeden van geassocieerde coeliakie wordt aanbevolen om anti-transglutaminase te bepalen (GRADE 1B)
De Belgische richtlijn 'Aanvraag van laboratoriumtesten door huisartsen' van maart 2011, opgesteld door Domus Medica, raadt aan om bij een klinische verdenking op coeliakie eerst transglutaminase aan te vragen. Bij een positief resultaat wordt aangeraden om de patiënt door te sturen naar de gastro-enteroloog en bij een negatief resultaat totaal IgA bij aan te vragen. Deze aanbeveling wordt in Domus Medica gegraded als GRADE 1B [M Avonts et al, 2011]*. Volgens de auteur van deze duodecimaanbeveling is deze grading terecht en mag deze overgenomen worden in de Belgische context*.

3. Zeldzame oorzaken van haarverlies zijn zink tekort (malabsorptie)

Dit is een heel zeldzame aandoening welke meestal gebaseerd is op malabsorptie. Zinktekort kan bij kinderen en bij volwassenen onder andere leiden tot huidproblemen met onder andere gebrekkige vorming van littekenweefsel en vertraagde wondgenezing (vooral rond de mondholte en anus), alsook haaruitval, diarree, visus-, reuk- en eetluststoornissen en ook stoornissen van de mannelijke fertiliteit (oligospermie) en van het immuunafweersysteem. De dagelijkse aanbevolen hoeveel zink is afhankelijk van leeftijd en verder te vinden in het rapport: 'Voedingsaanbevelingen voor België' van 2009 van de hoge gezondheidsraad.

4. Routine testen van de ijzerstatus wordt niet aanbevolen bij alopecia areata (GRADE 1A)

Deze aanbeveling is gebaseerd op [Esfandiarpour et al, 2008]. Dit een case-control studie met 56 cases met alopecia areata en evenveel match control uit gezonde leeftijdsgenoten die bloed doneerden. In deze studie is er tussen de case groep en de controle groep geen significant verschil gevonden in ijzer of in ferritine waarden (p: 0.05). Deze studie werd door de auteur van de aanbeveling beoordeeld als goed observationeel onderzoek met een sterke evidentie zonder bias of verstorende factoren (GRADE B). Een ander onderzoek van [Aejaz A et al, 2011] toonde hetzelfde effect aan. Dit is ook een case-control studie van 50 patiënten in elke groep met leeftijd en geslacht gematcht. In deze studie konden ook geen bias of verstorende factoren worden gevonden. Er werd door de auteur in beide publicaties geen beperking in studiekwaliteit of inconsistentie gevonden waardoor de level of evidence is geüpgraded naar GRADE A. Er is geen evidentie voor het aanvragen van ferritine of serum ijzer status bij alopecia areata. Totaal: GRADE 1A. (er zijn onderzoeken die toch een effect suggereren, maar hierbij is een bias in studieopzet te vinden vb. verschil tussen mannen en

vrouwen in studiegroep en populatie of de inclusie patiënten van ferriprieve anemie. In de studie van Iran is zowel in controle als in case groep elke op voorhand gekende anemie uitgesloten en ook andere onderliggende oorzaken voor anemie. Vrouwen en mannen werden in geslacht en leeftijd gematched).

De basis voor aanbevelingen en veranderingen m.b.t. aanvragen technische onderzoeken/labotesten bij alopecia androgenetica female:

5. Bij klinische tekens van te veel androgene hormonen in het bloed (hirsutisme, acne, seborreïsch eczeem, PCO, abnormale menstruatiebloedingen, infertiliteit) overweeg om FAI (vrije androgene index=vrije testosteron[1]) en prolactine te testen (GPP).

Deze aanbeveling is gebaseerd op expert consensus dat een uitgebreide endocrinologische controle niet nodig is bij de meeste vrouwen met alopecia androgenetica, maar dat een endocrinologische controle moet worden uitgevoerd bij vrouwen met klinische tekens van hyperandrogenisme. De aanbevolen testen zijn de vrije-androgene-index en prolactine [Blume-Peytavi et al, 2010]. Omdat de FAI (meting totaal testosteron en seks hormoon binding globuline hiervoor nodig) vaak niet beschikbaar is in België, is vrij testosteron een geschikt alternatief volgens het expertenteam van CKS. Testosteron is in het bloed bijna volledig gebonden aan transporteiwitten, voornamelijk SHBG en albumine. Enkel een klein deel vrij testosteron is biologisch actief, en deze concentratie wordt erg beïnvloed door de SHBG concentratie.

$$FAI = \frac{\text{de totale testosteron concentratie (in nanomol/L x 100)}}{\text{SHBG (in nanomol/L)}}$$

Normaal is FAI minder dan 5. De referentiewaarden van vrij testosteron is laboratoriumafhankelijk.

Hoge waarden kunnen voorkomen bij PCO syndroom. Oestrogenen leiden tot hoge SHBG concentraties zonder de totale testosteron erg te veranderen, waardoor de resultaten van FAI er beter kunnen uitzien dan werkelijk. Hiervoor zou de orale gecombineerde anticonceptiepil voor minstens 2 maanden moeten gestopt worden [Blume-Peytavi et al, 2010]. De testen zouden in de ochtend moeten worden genomen, idealiter tussen de tweede en de vijfde dag van de menstruatie.

De auteur van deze aanbeveling becommentarieert deze aanbeveling als niet altijd praktisch en moeilijk uit te interpreteren door artsen die hier geen kennis van hebben. In dit geval raadt de auteur aan om bij tekenen van hyperandrogenisme door te verwijzen naar de gynaecoloog of endocrinoloog. Toch kunnen deze bepalingen helpen in geval van twijfel over het wel of niet aanwezig zijn van hyperandrogenisme.

Prolactine

Prolactine verlaagd de normale concentraties van geslachtshormonen (oestrogeen bij vrouwen en testosteron bij mannen). Het verlaagt de GnRH (gonadotrofine releasing hormoon), welke resulteert in een inhibitie van LH (luteiniserend hormoon) en FSH (follikelstimulerend hormoon) en zo de geslachtshormoonproductie in de gonaden verhinderd [handboek Kumar and Clark, 2005]. CKS experts zijn niet unaniem eens over het aanvragen van prolactine in de eerste lijn. Toch wordt deze

[1] Bloedname dient 's ochtends te gebeuren,
hormonale anticonceptie dient minimaal 2 maanden gestopt te zijn

test in verschillend reviews aangehaald voor het uitsluiten van een prolactinoma. Bij twijfel moet men steeds verwijzen.

6.Bij verhoogde waarden doorverwijzen naar gynaecoloog of internist voor verder onderzoek[1] (GRADE 1C).

Deze aanbeveling is gebaseerd op expert advies uit [Blume-Peytavi et al, 2010]. De auteur van deze aanbeveling heeft omwille van de mogelijk ernstige onderliggende ziektes bij verhoogde vrije testosteron of FAI en prolactine deze gegraded als GRADE 1C.

Toelichting: verdere testen bij abnormale waarden bij de initiële endocrinologische testen

Bij vrouwen, gestegen androgene hormonen kunnen veroorzaakt worden door PCO, maar ook andere oorzaken moeten overwogen worden, zoals congenitale adrenale hyperplasie, androgene secreterende tumoren en Cushings syndroom [Blume-Peytavi et al, 2010].

De basis voor aanbevelingen en veranderingen m.b.t. aanvragen technische onderzoeken/labotesten bij alopecia androgenetica male:

7. Het is aangewezen geen labo-onderzoeken te doen bij alopecia androgenetica bij mannen (GRADE 1C)
Deze aanbeveling is gebaseerd op expert opinie van twee richtlijnen [Drake et al, 1996; Blume-Peytavi et al, 2010]. Laboratoriumtesten bij mannen met haarverlies volgens het typische patroon van alopecia androgenetica bij de man is onnodig omdat een onderliggende hormonale oorzaak onwaarschijnlijk is. Labotesten zijn enkel nodig bij verdenking van een onderliggende of alternatieve diagnose. De auteur van de aanbeveling heeft deze aanbeveling gescoord op GRADE 1C o.w.v. de lage bewijskracht (expert opinie) en de onwaarschijnlijke kans op een onderliggende hormonale oorzaak.

<u>Klinische vraag 2: Wat is de behandelingen van alopecia areata in de eerste lijn?</u>

1. De prognose wordt niet beïnvloed door de behandeling, maar behandeling kan de haargroei tot op zekere hoogte doen toenemen *[Messenger et Al, 2012].*

2. Bij minder dan de helft van de haren verloren, bespreek afwachten, opvolgen en zonnebescherming (GRADE 1C).

De benadering van de management is gebaseerd op expert opinie [Messenger et al, 2012=bad] en een expert review [Shapiro and Madani, 1999]. [Messenger et al, 2012] schrijven dat de haarfollikels bewaard blijven in alopecia areata en dat het potentieel op herstel mogelijk blijft, ook bij langdurige ziekte. De experten verwijzen naar vier studies, een studie uit Japan [Ikeda T, 1965] die rapporteert een spontane remissie binnen 1 jaar bij 80% van de patiënten met gelokaliseerde pleksgewijze alopecia areata. Data van secundaire en tertiaire centra zijn minder positief en rapporteren 34-50% herstel binnen 1 jaar. Bijna alle patiënten hadden meer dan een episode van alopecia areata en 14-25% evolueert naar alopecia totalis of alopecia universalis bij welke volledig herstel onwaarschijnlijk is (< 10%) [Walker et al, 1950][Gip et al, 19690]. *De graad van uitgebreidheid van alopecia areata in het begin van de ziekte is de sterkste voorspeller van het lange termijn resultaat. Een Italiaanse studie*

[1] een teveel aan androgenen wordt meestal veroorzaakt door een polycystisch ovarieel syndroom, maar ook andere oorzaken moeten overwogen worden: congenitale adrenale hyperplasie, androgeen secreterende tumoren, Cushing syndroom.

waarbij 191 patiënten met alopecia areata die naar een universitaire dermatologische kliniek gingen tussen 1983 en 1990 telefonisch werden gecontacteerd in 2005 om een zelfrapport van hun klinische status de geven [Tosti et al, 2006]. Patiënten met minder ernstige presentatie van de ziekte in het begin rapporteerde meer genezing van de ziekte (68% genezing bij minder dan 25% haarverlies initieel; 32% genezing bij initieel 25–50% haarverlies; 8% genezing bij initieel 50% haarverlies). Patiënten met ergere aantasting in het begin van de ziekte rapporteerde ook meer alopecia totalis en alopecia universalis. Omwille van de inconsistentie tussen beide studies heeft de auteur het niveau van evidentie gescoord op GRADE C. Omwille van de povere resultaten van de behandelingsopties bij alopecia areata heeft de auteur de graad van aanbeveling 1 gegeven. Niets doen lijkt in dit geval toch de beste optie. Totaal GRADE 1C.

3.Als toch graag verwijzing naar specialist (bij minder dan de helft van de haren verloren) kan deze intralesionale cortico's proberen (GRADE 2C).

Er is weinig bewijs dat deze in tweede lijn een effectieve behandeling zijn voor niet uitgebreide alopecia areata, maar worden toch aangeraden door expert opinie bad [Messenger at al, 2012]. Aan de basis van de GRADE 2C liggen 3 studies waarbij de intralesionale cortico's bij een groep patiënten met alopecia areata worden toegediend zonder vergelijkende controlegroep of placebogroep waardoor het niet mogelijk is om een onderscheid te maken tussen spontane evolutie en de eventuele werking van het product. De resultaten zijn vooral goed bij weinig haarverlies, en dit kan dus ook te maken hebben met de betere spontane prognose bij weinig haarverlies [Porter et al, 1971][Kubeyinje et al, 1994][Abell et al, 1973. Omwille van de lage evidentie en de mogelijke bijwerkingen van corticosteroiden (glaucoom, huidatrofie etc.) beoordeelt de auteur de aanbeveling als GRADE 2C.

4.Indien meer dan de helft van de haren verloren en geen tekenen van terug groei kan naar de specialist worden verwezen voor immunotherapie (GRADE 2B), maar deze geeft vaak irritatie als bijwerking.

Er is beperkt bewijs dat topische immunotherapie een effectieve behandeling is voor extensieve of chronische alopecia areata [Madani and Shapiro, 2000; Messenger et al, 2012]. Madini en Shapiro besluiten in hun review van 2000 dat bij uitgebreide alopecia areata topische immunotherapie succesvol is in de meerderheid van de patiënten, maar de behandeling word als 'palliatief' beschouwd omdat ze de prognose van de ziekte niet veranderen. Toch beschrijven ze een wisselende succesratio van 5 tot 85% bij uitgebreide alopecia areata. De behandeling kan in België enkel na consultatie bij de dermatoloog en de prijs van het product is redelijk duur. Ook is eczema een frequente bijwerking. Er is dus beperkt bewijs dat topische immunotherapie een effectieve behandeling is voor alopecia areata, doch is het een palliatieve behandeling met een kostprijs en heel wat bijwerkingen (GRADE 2B).

5. Bij patiënten die niet willen verwezen worden of wachten op de dermatoloog (met uitgebreide of chronische alopecia areata) kan 3 maanden ononderbroken zeer sterke of sterke corticosteroïden: clobetasol propionaat 0.05%, betamethasone valeraat 0.1% of hydrocortisone butyraat 0.1%) worden overwogen (enkel bij volwassen, niet zwangere patiënten en niet gebruiken in het gezicht) (GRADE 2B). Deze kan folliculitis als bijwerking geven.

Topische corticosteroiden worden veel voorgeschreven voor alopecia areata [Messenger et al, 2012] maar de expert opinie is verdeeld over hun effectiviteit, sommige kiezen om ze te gebruiken (Fiedler and Alaiti, 1996; Delamere et al, 2008) en anderen vinden dat ze van niet veel nut zijn [Madani and Shapiro, 2000; Bolduc and Shapiro, 2001]. Als ze gebruikt worden suggereert expert opinie om ze drie maanden ononderbroken te gebruiken [Fiedler and Alaiti, 1996]. Toch heeft de auteur van deze

aanbeveling een GRADE 2B toegekend op basis van een RCT van [Tosti et al, 2006] die een statistisch significant effect aantoont op korte termijn (24 weken) bij matige en uitgebreide alopecia areata bij het gebruik van clobetasol 0.05% schuim 2 maal per dag. Deze resultaten zijn verkregen door een outcome measure het herstel van de haargroei met een semiquantitatieve score te beoordelen (0 geen haargroei tot 5 volledige terug haargroei). De auteur van de aanbeveling stelt zich wel de vraag of deze score voor de patiënten zelf ook relevant is [Tosti et al, 2006]. Ook de gemakkelijke bereikbaarheid en de kennis van huisarts omtrent lokaal gebruik van corticosteroiden speelden als positieve factor mee in de grading. Een andere RCT waarbij 70 patiënten met gelokaliseerde alopecia (weinig en pleksgewijze alopecia areata) met 0.25% desoximetasonecreme werden behandeld kon geen statistisch significant resultaat aantonen [Charuwichitratana et al, 2000]. Goede kwalitatieve studies voor matige en uitgebreide alopecia areata en het gebruik van lokale corticosteroïden in de vorm van lotion/creme/zalf zijn niet voorhanden.

6. Pruiken worden in België door verschillende ziekteverzekeringen terugbetaald voor alopecia areata vanaf 30% haarverlies.

De arts moet hiervoor een voorschrift maken van de voorgeschreven pruik en de reden van meer dan 30% haarverlies door alopecia areata vermelden. De patiënt kan dan het voorschrift samen met de factuur indienen bij hun ziekenkas.

7. Plantaardige producten, vitamines, supplementen met sporenelementen etc. zijn niet nuttig

Er zijn geen bewijzen gevonden die het gebruik van vitaminen, supplementen of plantaardige producten kunnen verantwoorden.

9.Peer review proces

Peer review heeft niet geleid tot aanpassingen aan de aanbevelingen.

10.Planning voor update

Update komt vanuit ebm practice net en gebeurt in principe om de 5 jaar.

11.Referenties

1. Clinical Knowledge Summaries NICE. Alopecia Areata. 2013.
2. Clinical Knowledge Summaries NICE. Alopecia androgenetic– male. 2011.
3. Clinical Knowledge Summaries NICE. Alopecia androgenetic–female. 2011.
4. BCFI. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium Christiaens T, De Loof G en Maloteaux J.M, editor.; 2015.
5. Messenger A.G, McKillop J, Farrant P, McDonagh A.J., Sladden M. British association of dermatologists' guideline for the management of alopecia areata. British journal of dermatology. 2012 februari.
6. Drake, LA, Ceilley, R.I, Cornelison, R.L. Guidelines of care for alopecia areata. Journal of the American Academy of Dermatology. 1992; 26.
7. Bertolino, A.P. Alopecia areata: a clinical overview. Postgraduate Medicine. 2000; 107(7)(81-90)
8. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. Journal of the American Academy of Dermatology. 2000; 42(4)(549-566).

9. Avonts M, Cloetens H, Leyns C, Delvaux N, Dekker N, Demulder A, A. De Sutter A, Goossens M. Richtlijn Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. Domus medica. 2011 maart.
10. Hoge gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België. 2009.
11. Esfandiarpour I, Farajzadeh S, Abbaszadeh M. Evaluation of Serum Iron and Ferritin Levels in Alopecia Areata. Dermatology Online Journal. 2008; 14(3)(21).
12. Aejaz A, Nighat J. Serum iron and ferritine levels in alopecia areata. J. Iran J Dermatology. 2011; 14(92-94).
13. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, Finner A, Marmol V, Trakatelli M, Reygagne P, Messenger A; European Consensus Group. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. British Journal of Dermatology. 2010; 164(1)(5-15).
14. Kumar en Clark. Clinical Medicine. Handboek 2005
15. Ikeda T. A new classification of alopecia areata. Dermatologica. 1965; 131(421–45).
16. Walker SA, Rothman S. Alopecia areata: a statistical study and consideration of endocrine influences. J Invest Dermatol. 1950; 14(403–13).
17. Gip L, Lodin A, Molin L. Alopecia areata. A follow-up investigation of outpatient material. Acta Derm Venereol. 1969; 49(180–8).
18. Tosti A, Bellavista S, Lorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. J Am Acad Dermatol. 2006; 55(438–41).
19. Porter D, Burton JL. A comparison of intra-lesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata. Br JDermatol. 1971; 85(272–3).
20. Kubeyinje EP. Intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs. East Afr Med J. 1994; 71(674–5).
21. Abell E, Munro DD. Intralesional treatment of alopecia areata with triamcinolone acetonide by jet injector. Br J Dermatol. 1973; 88(55–9).
22. Fiedler V.C, Alaiti S. Treatment of alopecia areata.. Dermatologic Clinics. 1996; 14(4)(733-737).
23. Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM, Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata, Cochrane syst review. The CochraneLibrary. (2008); 2.
24. Bolduc C, Shapiro J. The treatment of alopecia areata. J. Dermatologic Therapy. 2001; 14(4)(306-316).
25. Charuwichitratana S, Wattanakrai P, Tanrattanakorn S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0,25% desoximetasone cream. Arch Dermatol. 2000; 136(1276–7)

12.Lijst van auteurs en belangenvermenging

De auteurs van deze richtlijn zijn Dr. Katrien Braekers en Dr. Anne Geussens. Er is geen sprake van sponsoring of afhankelijkheid. In de bronrichtlijnen werd ook geen belangenvermenging gemeld. Deze richtlijn werd geschreven in het kader van een MaNaMa-opleiding tot huisarts.

8 Finaal nazicht door de leescommissie

In de laatste stap zal de leescommissie van EBMPracticeNet de geadapteerde richtlijn finaal evalueren. Dit valt buiten het tijdsbestek van de thesis.

9 Discussie

Tijdens het proces stootte ik op verschillende moeilijkheden, deze zal ik in deze discussie verder toelichten. Er moet worden vermeld dat geen van beide onderzoekers ervaring had met het adapteren van een buitenlandse richtlijn naar de Belgische context. Hoewel er regelmatig overleg plaats had met de copromotor, kan dit gebrek aan ervaring toch tot interpretatiefouten hebben geleid.

Keuze onderwerp

De keuze van het onderwerp is in samenspraak met Katrien Braekers gebeurd en aan de hand van een lijst van de duodecim richtlijnen die nog niet waren aangepast aan de Belgische context. We zochten een duidelijk afgelijnd onderwerp en alopecia was een onderwerp dat ons beide aansprak.

Doorlopen van de matrix stappen 1 t.e.m. 7

In de **screeningsfase** werden, om één antwoord te vinden op de klinische vragen, de gebruikte PIPOH-elementen omgezet naar één overkoepelende MeSH (Medical Subject Headings)-term "Alopecia". De zoektermen alopecia androgenetica of alopecia areata leverde niet alle informatie op die we zochten en met de zoekterm alopecia bleek een breder en vollediger aanbod van literatuur te bieden. In een tweede stap werd een **zoektocht naar relevante richtlijnen en Belgische EBM-publicatie** uitgevoerd**.** Het is mogelijk dat door het gebruiken van slechts één MeSH term er informatie verloren is gegaan. Maar toch lijkt het ons, dat door de ruime dekking van de zoekterm, de meeste relevante literatuur is gevonden. Het gebruiken van een zeer ruime zoekterm leverde wel als nadeel zeer uitgebreide zoekresultaten op. De meeste konden we schrappen alleen al op basis van de inhoud van de artikels en richtlijn door het nakijken van titel en/of abstract.

Tijdens de **screening van de gevonden resultaten** werden de overige richtlijnen gescreend op basis van de in- en exclusiecriteria. Zo was de taal van de richtlijn bijvoorbeeld een exclusiecriterium dat er voor zou kunnen voor hebben gezorgd dat relevante informatie verloren ging, enkel Nederlandstalige, Franstalige en Engelstalige richtlijnen werden opgenomen.

De overgebleven **richtlijnen waarderen op basis van AGREE 2** was een proces dat veel werk absorbeerde maar waar ik wel het nut van heb ingezien. Met behulp van het proces is het onmogelijk om bepaalde tekortkomingen van een richtlijn te missen, die je anders misschien wel over het hoofd zou hebben gezien. Deze waardering gebeurde voor alle richtlijnen door Katrien en mij, en er waren zeer weinig onenigheden. Als er onenigheden waren over de scores werden deze in onderling overleg opgelost en werd er een consensusscore bereikt, die samen met de individuele scores ook werd opgenomen in de matrix. Een ervaren obstakel bij het AGREE 2 proces is zeker dat vaak niet alle nodige gegevens beschikbaar zijn of erg moeilijk te vinden. Zo is het zelfs bij CKS, wat zeer goede kwalitatieve richtlijnen zijn, niet mogelijk om zelfs na mailen de evidentietabellen te verkrijgen. De evidentie staat wel vermeld na elke aanbeveling maar niet tot in detail. Hiervoor hebben we vaak de bronnen in de beschreven evidentie moeten opzoeken om dan zo aan de verdere informatie te geraken. Ook heeft CKS een algemeen draaiboek over de methodologie van het opstellen van de richtlijnen (onder NICE), maar deze staan niet vermeld in de richtlijn zelf waardoor het lang heeft geduurd eerdat we deze gevonden hadden. Een volgende probleem was dat in de helft van onze

thesis de CKS-site met hun richtlijnen was afgesloten voor gebruikers buiten de UK. Dit werd opgelost door Martine Goossens die ons na een tijdje de richtlijnen kon doorsturen in PDF.

Bij **het inventariseren van de inhoud van aanbevelingen** uit de geselecteerde richtlijnen bleek dat de duodecimrichtlijn voor heel weinig van zijn aanbevelingen een 'level of evidence' had maar nergens een graad van aanbeveling. Als we dan gingen kijken naar de onderliggende literatuur dan bleek dat in deze richtlijn een andere vorm van gradering van toepassing was. Dit hebben we later opgelost door de onderliggende literatuur te bekijken en zelf een GRADE te bepalen Toch was dit voor ons oorspronkelijk geen evidente stap om op te lossen. De CKS richtlijnen geven nergens de 'level of evidence' en de 'grade of recommendation' weer, maar wel is de formulering van de aanbeveling heel duidelijk "wij raden aan/voer dit uit tot overweeg etc." Ook hier hebben we vaak moeten kijken naar de bronnen die beschreven zijn in de evidentie van de aanbeveling. In de CKS richtlijnen wordt regelmatig expert opinie aangehaald als bewijs. Dit heeft ons ook moeilijkheden bezorgd met hoe dit te interpreteren. Elke expert opinie was in ons geval gebaseerd op een of meerdere studie(s), maar deze studie had onvoldoende bewijskracht om een aanbeveling te doen waardoor een expertengroep hier dan een opinie over formuleert die wel of niet tot een aanbeveling kan leiden.

Bij het **beoordelen op basis van courantheid van de aanbevelingen** was het in de duodecimrichtlijn zo dat er nergens een referentie bijstond maar dat deze gewoon onderaan vermeld staan bij de referenties zonder verwijzingen van welke referentie bij welke aanbeveling hoort. Hierdoor moesten we de artikels bekijken en ongeveer gokken welke referentie bij welke aanbeveling hoort. Dit is een puntje van kritiek op de duodecimrichtlijn.

Het **beoordelen van de toepasbaarheid van de aanbevelingen** in de Belgische context kan beperkt worden door de kennis die je als auteur hebt over de huidige situatie. Ook zijn er geen patiëntenstudies gevonden over de voorkeuren van de patiënten, waardoor je als auteurs hier een inschatting van probeert te maken. Toch kan deze inschatting niet volledig met de werkelijkheid stroken. Zo hebben wij geoordeeld dat voor de aanbeveling met betrekking tot het aanvragen van de laboresultaten er waarschijnlijk geen probleem is voor de Belgische huisarts omdat deze testen regelmatig worden aangevraagd ook voor andere pathologiën. Maar de auteurs vermoeden dat bij alopecia androgenetica met een vermoeden van hyperandrogenisme de meeste huisartsen niet bekend zijn met vrije androgene index en prolactine bepaling. Dit zou problemen kunnen opleveren bij het interpreteren van de resultaten. De auteurs zijn dan ook van mening dat huisartsen zich in onduidelijke gevallen zich laten adviseren door specialisten.

Voor de toepassing van de behandeling van alopecia areata zijn de topische immunomodulatoren enkel verkrijgbaar op voorschrift door de specialist (dermatoloog). Voor topische immunotherapie mag deze enkel worden voorgeschreven door de specialist met een a priori b attest voor pimecrolimus en tacrolimus en enkel voor atopische dermatitis. Het gebruik van pimecrolimus en tacrolimus is dus off label gebruik bij alopecia areata. Diphencyprone is een vaak gebruikte topische immunomodulator en wordt niet terugbetaald in België en is duur in gebruik. Na navraag te doen bij de apotheker kan het magistraal worden voorgeschreven in België en kost het ongeveer 20 euro voor 30gr van 1% lotion. Het lijkt ons nodig om hier als verwijzer rekening mee te houden en ook de patiënt hierover te informeren.

De intradermale injectie van cortisone is volgens de auteurs voor de meeste huisarts ook geen dagelijkse bezigheid en zal door de meeste huisartsen ook worden doorgestuurd naar de dermatoloog. De huisarts is wel bekend met de verschillende lokale cortisonepreparaten en

hierdoor zou na het publiceren van de aanbeveling het gebruik van cortisonepreparaten off-label kunnen toenemen.

De terugbetaling van een pruik is in België bij alopecia areata mogelijk bij meer dan dertig procent haarverlies én na voorschrift door een arts. Sommige ziekenfondsen zoals de CM betaalt deze enkel terug na voorschrift door de specialist. Dit stuit ons als makers van de richtlijn en als huisarts tegen de borst. Dit impliceert dat je als huisarts in zulke gevallen toch nog moet doorverwijzen naar de specialist, wat op zich overbodig is als de patiënt geen specialistische behandeling wenst. Hierdoor lopen de consultatiekosten nodeloos op voor de patiënt, het ziekenfonds en de overheid.

Welke vraag me nog het meeste bezighoudt is of de **voorkeur van de patiënt** niet vaak is een specialistisch advies. Een studie naar de voorkeuren van de patiënten met alopecia zou een belangrijke meerwaarde zijn.

Als laatste gebeurde er een **selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie**. Omdat beide auteurs de duodecimrichtlijn te beknopt en vaak onduidelijk vonden werd beslist de oorspronkelijke duodecimrichtlijn aan te passen met behulp van de aanbevelingen uit de drie geselecteerde CKS richtlijnen.

In de Adaptatiefase hebben Katrien en ik elk apart gewerkt, we hebben elk onze eigen klinische vragen aangepast waar nodig. Elk hebben we de grading van onze eigen aanbevelingen gedaan. Dit waren zowel de bestaande aanbevelingen (die geen GRADE hadden gekregen), als de nieuwe door ons toegevoegde aanbevelingen. Nadien hebben we de GRADES die we elk voor onze eigen klinische vragen hebben bepaald samen overlopen. Er werden geen problemen ondervonden bij de meeste aanbevelingen en enkel de aanbeveling *'Bij klinische tekens van te veel androgene hormonen in het bloed (hirsutisme, acne, seborreïsch eczeem, PCO, abnormale menstruatiebloedingen, infertiliteit) overweeg om FAI (vrije androgene index=vrije testosteron[i]) en prolactine te testen'* was een punt van discussie**.** Zoals beschreven in de adaptatiefase was dit een moeilijke grading van een nieuw toegevoegde aanbeveling omdat deze aanbeveling volledig gebaseerd is op expertopinie en er geen onderliggende studies zijn. Toch vonden wij dat deze in de richtlijn moest worden opgenomen, om de huisarts alert te houden en ook om onduidelijk hyperandrogenisme te onderscheiden van geen hyperandrogenisme kan deze aanbeveling nuttig zijn. Maar of deze op expert opinie gebaseerde aanbeveling het laagste niveau van evidentie moet krijgen nl GRADE 2C of een GPP (good practice point) is een zeer interessante discussie. Technisch gezien kan volgens de overzichtstabel van GRADE (zie tabel 1 Materialen en Methoden) geen GRADE bepaald worden aan gezien je geen niveau van bewijskracht hebt. Het probleem bij expert opinie is dat dit een combinatie is van klinische ervaring en van wetenschappelijke literatuur. Toch kun je niet altijd zeker zijn welke klinische wetenschappelijke literatuur er gevolgd wordt. Deze expertopinie is in dit geval ook niet het resultaat van een formele consensusprocedure tussen verschillende expertopinies. In overleg met Katrien Braekers hebben we er voor gekozen om een GPP te kiezen. Een Good Practice Point kan gezien worden als een door de auteur te overwegen klinische handeling, maar zonder wetenschappelijke basis en meestal gebaseerd op expert opinie.

Wat heel opvallend was bij de grading van de aanbevelingen, was dat de meerderheid van de onderliggende evidentie niet sterk genoeg was om een GRADE 1A te kunnen formuleren. Dit heeft mij in het begin tot verwarring gebracht, omdat ik tot voordien de GRADE niet vlot kon interpreteren en dacht dat een richtlijn meestal gebaseerd was op een sterke evidentie. Ook dat expert opinie een

plaats had in een richtlijn was iets waar ik tot voor kort nog niet over had nagedacht. Toch begrijp ik nu na doorlopen van het hele proces dat het ook in gevallen met minder sterke evidentie nodig is om een aanbeveling te kunnen formuleren en zo een handvat te bieden aan de gebruikers van de richtlijn. Ik heb geleerd doorheen het hele proces om een richtlijn juist te interpreteren en ook de formuleringen suggereren en aanbevelen juist te begrijpen. Dit is zeker een van de meest belangrijke dingen die geleerd heb uit het meewerken aan het schrijven van een richtlijn. Ook de inzage in het hele proces heeft mij wel ogen doen opendoen, ik ben mij er nu van bewust dat om tot een richtlijn te komen er vele systematische en gecontroleerde stappen moeten worden doorlopen. Desondanks al deze stappen heeft het me ook verbaasd dat er toch nog ruimte is in de grading voor eigen 'oordelen' als 'expert'. Zo wordt er ook een grade of recommendation bepaald als er geen studies voor handen zijn over wat de voorkeuren van de doelpopulatie is, eerder op basis van de ideeën over deze voorkeur van de onderzoekers zelf. Om deze reden hebben wij de grade of recommendation dan ook steeds samen bepaald in de hoop zo een objectiever beeld te krijgen. Dit hadden we eventueel ook nog in samenspraak met artsen kunnen doen met meer ervaring m.b.t alopecia. Dit maakt mij ook duidelijk waarom het bij afwezigheid van studies over de voorkeuren van de doelpopulatie een enorme meerwaarde is als de richtlijnen geschreven worden door de doelgroep van eindgebruikers zelf, omdat deze vaak een betere inschatting kunnen doen over de werkelijke situatie van de doelpopulatie en ook de praktische bezwaren. Nog beter is natuurlijk als er studies over de voorkeuren van de populatie aanwezig zijn.

In de laatste fase van het manamaproject, **de implementatiefase**, werden de praktijkaanbevelingen geadapteerd voor gebruik in de lokale context. Eerst werd er als vooronderzoek gepeild naar de huidige manier van handelen bij alopecia. Hier bleken grote verschillen te zitten tussen de verschillende artsen. Dit kan te verklaren zijn door het gebrek aan (of kennis van) een duidelijke richtlijn omtrent alopecia. Ook werd de bevraging gedaan in 2 relatief recent gevormde groepspraktijken. Omdat ze jong gevormd was er nog geen praktijkformularium i.v.m. alopecia en had elke arts een individueel verschillend beleid. Ook waren de meerderheid van de artsen relatief jong. De gemiddelde leeftijd van de 10 artsen is 44,4 jaar. Er zijn twee artsen van 30 jaar of jonger, drie artsen van tussen 31 en 40 of gelijk aan 40, 3 artsen tussen 41 en 50 jaar of 50 jaar en 2 artsen ouder dan 60. In vergelijking met de gemiddelde leeftijd van de huisarts in 2013, 52.5 jaar, is dit een relatief jonge artsenpopulatie (38).

Na de peiling van de huidige praktijk werd de richtlijn en flowchart voorgesteld in de praktijk. Nadien werd er een mondelinge discussie gevoerd over de bezwaren om de richtlijn toe te passen. De aanbevelingen lokte maar zeer weinig discussie en bezwaren uit bij de deelnemende artsen. Ik heb dan ook de bedenking dat de relatief lage voorkennis en ervaring met alopecia in het algemeen er voor kan hebben gezorgd dat de aanbeveling 'gemakkelijker' geaccepteerd werden. Oudere artsen of huisartsen met meer ervaring in alopecia zouden hier eventueel meer inbreng in kunnen geven dan 'onervaren' artsen. Ik denk dan ook dat enkel een uitbreiding van het aantal oudere artsen of ervaren artsen in alopecia een toegevoegde waarde voor de beoordeling van de aanbevelingen zou hebben. Ook denk ik dat om deze reden een uitbreiding van het aantal ondervraagde artsen weinig toegevoegde waarde voor de beoordeling zou hebben gehad.

Ook was er het idee om de geadapteerde aanbeveling (draft) door een groep van dermatologen te laten evalueren in het kader van een expertenopinie om de volledigheid van de literatuur achter de aanbevelingen te achterhalen. Zo konden eventuele hiaten worden opgevuld door de door hun

aangereikte literatuur. Wij hebben enkele dermatologen gemaild, maar deze hadden geen ervaring met het opstellen van richtlijnen en waren niet bereidwillig om hier aan mee te werken. Dit kan gezien worden als een beperking voor de aangepaste richtlijn.

Na drie maanden gebruik door tien artsen is de richtlijn 5 maal gebruikt kunnen worden. Een opvallend verschil was dat de presentatie alopecia in een groot stedelijk gebied als Luik 4 maal meer voorkwam over de periode van drie maanden dan in een groepspraktijk in een stad als Maasmechelen. Dit zou kunnen verklaard worden door het feit dat de praktijk in Luik een wijkgezondheidscentrum is, waar de patiënt kosteloos op consultatie kan komen. Bij deze vorm van praktijkvoering is de drempel om naar de huisarts te komen mogelijks lager dan voor de specialist. Verder onderzoek is nodig voor de cijfers van patiënten die zich aanmelden bij de dermatoloog op doorverwijzing van de huisarts en zonder.

Als laatste mijn **persoonlijke mening** over de duodecimrichtlijnen. Ik vind dat deze door hun structuur en manier van opbouw erg beknopt (moeten) blijven. Dit is zeker een nadeel voor een onderwerp als alopecia wat geen frequente aanmeldingsklacht is. Zo is er in de richtlijn weinig plaats voor een uitgebreide achtergrondinformatie over de definitie, de precieze oorzaken, de prevalentie etc. Dit kan ook een voordeel zijn, zo wordt de richtlijn overzichtelijker en gemakkelijker in gebruik, maar ik ben van mening dat er voor de minder frequente aandoeningen een uitbreiding mogelijk moet zijn. Ik had dan ook het gevoel dat ondanks dat er vele kleine aanpassingen zijn aangebracht om de richtlijn duidelijker te maken, er toch nog een deel informatie mist voor een echte duidelijke richtlijn. Een voorstel is om een richtlijn te maken met dezelfde opbouw als de CKS richtlijn.

10 Besluit

Er waren slechts enkele aanpassingen nodig aan de oorspronkelijke duodecimrichtlijn betreffende de aanbevelingen rond aanvragen technische/laboratoriumonderzoeken voor de diagnosestelling van alopecia en de aanbeveling rond de behandeling van alopecia areata om deze te kunnen toepassen in de Belgische context. Verder zijn de aanbevelingen in de richtlijn duidelijker herschreven. De aanpassingen die zijn doorgevoerd betreffende technische/laboratoriumonderzoeken voor de diagnosestelling van alopecia zijn:

-een verduidelijking in welke gevallen de arts een labo aanvraagt bij alopecia areata + toevoegen van een grade

-een verandering van de test transglutaminase aan te vragen bij vermoeden van coeliakie + toevoegen grade

-na peer review een nota bij de zinktest

-een suggestie naar aanvraag prolactine en vrij testosteron bij tekens van hyperandrogenisme bij alopecia androgenetica bij de vrouw

De belangrijkste aanpassingen die zijn doorgevoerd betreffende de behandeling van alopecia areata:

-een aanbeveling bij minder dan de helft van de haren verloren: afwachten, opvolgen en zonnebescherming te bespreken

-de therapie heeft een onderverdeling gekregen van meer en minder dan de helft haarverlies, naar gelang er bewijs voor is terug te vinden

-er zijn concrete lokale corticosteroiden voorgesteld.

-er wordt aandacht gegeven aan terugbetaling van pruiken.

Na drie maanden gebruik van de aangepaste richtlijn en flowchart door tien artsen via het EMD heeft de Likert schaal de aanbevelingen uit de richtlijn over de hele lijn een globale goede tot zeer goede toepasbaarheid en haalbaarheid getoond. Peer review heeft voor deze twee bovenstaande aanbevelingen geen grote veranderingen in de aanbevelingen teweeg gebracht. Verder onderzoek met meerdere artsen over een grotere periode kan een meerwaarde bieden voor de implementatiefase, aangezien alopecia geen frequente aanmeldingsklacht is in de huisartsgeneeskunde.

11 Verwijzingen

1. Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum. Coutinho. 1998.

2. Ong RSG, De Waal MWM. RHUH-LEO basisrapport IX: databestand 2000/2001. Leiden: LUMC Afdeling Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde. 2002.

3. Otberg N, Finner AM, Shapiro. Androgenetic alopecia. J.Endocrinol Metab Clin North Am. 2007; 36(379-98).

4. Gan DC, Sinclair RD. Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryboroug. J Investig Dermatol Symp Proc. 2005; 10(184–9).

5. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. N Engl J Med. 2012; 366(1515-25).

6. Taciana Rocha de Hollanda1 CTSMABMReS. Quality of life in alopecia areata: A case-control study. International journal of trichologie. 2014 ; 6.

7. The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0 ; 2009.

8. EBMPracticeNet. Haaruitval. 2013 Aug.

9. CKS NICE. Alopecia Areata. 2013.

10. CKS NICE. Alopecia Androgenetica Male. 2011.

11. CKS NICE. Alopecia Androgenetica Female. 2011.

12. Trink A, Sorbellini E. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. Br J Dermatol. 2013 Sep; 169(3)(690-4).

13. Sunil Kalia, MD, MHSc, FRCPC, Harvey Lui, MD, FRCPC. Utilizing electromagnetic radiation for hair growth: a critical review of phototrichogenesis. Dermatol Clin. 2013; 31(193–200).

14. Ganjoo S, Thappa DM. Dermoscopic evaluation of therapeutic response to an intralesional corticosteroid in the treatment of alopecia areata. Ind J Dermotol. 2013 May-Jun; 79(3(408-17).

15. Avonts M, Cloetens H, Leyns C, Delvaux N, Dekker N, Demulder A, A. De Sutter A, Goossens M. Richtlijn Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. Domus medica. 2011 maart.

16. BCFI. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium Christiaens T, De Loof G en Maloteaux J.M, editor.; 2015.

17. Messenger A.G, McKillop J, Farrant P, McDonagh A.J., Sladden M. British association of

dermatologists' guideline for the management of alopecia areata. British journal of dermatology. 2012 februari.

18. Drake, LA, Ceilley, R.I, Cornelison, R.L. Guidelines of care for alopecia areata. Journal of the American Academy of Dermatology. 1992; 26.

19. Bertolino, A.P. Alopecia areata: a clinical overview. Postgraduate Medicine. 2000; 107(7)(81-90).

20. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. Journal of the American Academy of Dermatology. 2000; 42(4)(549-566).

21. Messenger A.G, de Berker, D.A.R, Sinclair, R.D. Disorders of hair, Rook's textbook of dermatology. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.

22. Aejaz A, Nighat J. Serum iron and ferritine levels in alopecia areata. J. Iran J Dermatology. 2011; 14(92-94).

23. Esfandiarpour I, Farajzadeh S, Abbaszadeh M. Evaluation of Serum Iron and Ferritin Levels in Alopecia Areata. Dermatology Online Journal. 2008; 14(3)(21).

24. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, Finner A, Marmol V, Trakatelli M, Reygagne P, Messenger A; European Consensus Group. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. British Journal of Dermatology. 2010; 164(1)(5-15).

25. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. J Am Acad Dermatol. 2006 May; 54(5)(824-44).

26. Ikeda T. A new classification of alopecia areata. Dermatologica. 1965; 131(421–45).

27. Walker SA, Rothman S. Alopecia areata: a statistical study and consideration of endocrine influences. J Invest Dermatol. 1950; 14(403–13).

28. Gip L, Lodin A, Molin L. Alopecia areata. A follow-up investigation of outpatient material. Acta Derm Venereol. 1969; 49(180–8).

29. Tosti A, Bellavista S, Lorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. J Am Acad Dermatol. 2006; 55(438–41).

30. Porter D, Burton JL. A comparison of intra-lesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata. Br JDermatol. 1971; 85(272–3).

31. Kubeyinje EP. Intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs. East Afr Med J. 1994; 71(674–5).

32. Abell E, Munro DD. Intralesional treatment of alopecia areata with triamcinolone acetonide by jet injector. Br J Dermatol. 1973; 88(55–9).

33. Fiedler V.C, Alaiti S. Treatment of alopecia areata.. Dermatologic Clinics. 1996; 14(4)(733-737).

34. Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM, Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata, Cochrane syst review. The CochraneLibrary. (2008); 2.

35. Bolduc C, Shapiro J. The treatment of alopecia areata. J. Dermatologic Therapy. 2001; 14(4)(306-316).

36. Tosti A, Iorizzo M, Botta GL et al. Efficacy and safety of a new clob- etasol propionate 0,05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006; 20(1243–7).

37. Charuwichitratana S, Wattanakrai P, Tanrattanakorn S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0,25% desoximetasone cream. Arch Dermatol. 2000; 136(1276–7).

38. Remmen R, Coenen S, Devroey D, De Maeseneer J, Christiaens T, Aertsgeerts B, De Lepeleire J, Gielis G. Er is geen tekort aan huisartsen in Vlaanderen, ze zijn niet 'burnt out'? Domus medica, 2013

12 Bijlage

12.1 Matrix als werkinstrument op cd-rom

12.2 Grading van de klinische vragen

12.3 Likert schaal als implementatie-evaluator

12.4 Goedkeuring ethisch comité

12.5 Evaluatie leescomité

12.1 Matrix

De matrix is te vinden in de toegevoegde cd-rom, de omvang van de matrix is te groot om hem af te printen.

12.2 Grading van de klinische vragen

Klinische vraag 1: welke labotesten uitvoeren bij patiënten met haaruitval

A) Bij alopecia areata: grading van de nieuwe aanbevelingen mbt labotesten
- routine investigatie is niet nodig voor de diagnose van alopecia areata (GRADE 1C)
- Routine testen van de ijzerstatus wordt niet aanbevolen (GRADE 1A).

Uit CKS-richtlijn alopecia areata:

Beoordelen evidentie:

1. Type of evidence

Alopecia areata labo algemeen: expert opinie uit richtlijn British Association of Dermatologists [Messenger et al, 2012] (17), en expert opinie uit review artikels [Drake et al, 1992; Bertolino, 2000; Madani and Shapiro, 2000] (18) (19) (20) en een tekstboek (messenger et all, 2010) (21) Hier zijn in de bronrichtlijnen **geen achterliggende studies aangegeven. Geen evidentie aangegeven. Expert opinie=very low, hier wordt niet meer verder op ingegaan.**

- Serum iron and ferritine levels in alopecia areata [Aejaz ali et all,2011] (22) van Iran, goede studie, 50 gematchte case en controle op leeftijd en op geslacht, geen bias te vinden. Controle gedaan op Hb, serum ijzer en ferritine en geen significant verschil gevonden tussen beide groepen.

-Evaluation of Serum Iron and Ferritin Levels in Alopecia Areata [Iraj Esfandiarpour et all, 2008] (23):case-control studie, 56 case met aa en evenveel match control uit gezonde leeftijdsgenoten die bloed kwamen doneren, geen significant verschil gevonden tussen beide groepen. Case-control studie (goede studie zonder echte bias of confounding factors): = goed observationeel onderzoek=**matige quality of evidence**

2. Downgraders (van de studie evaluation of serum…)

-beperkingen studie kwaliteit: geen, goede case-controle studie, goede outcome measures, goede statistiek, geen drop out, geen fouten gerapporteerd, populatie wel van universitair centrum voor vrijwillige donatie bloed.

-inconsistentie: de laatste studies verklaren allen hetzelfde resultaat, er is geen belangrijke inconsistentie gevonden. Er is een nieuwe studie uitgevoerd met zelfde studiedesign en opzet Serum iron and ferritine levels in alopecia areata van Aejaz ali etc in J Dermatology van Iran en deze heeft dezelde conclusie als deze studie.

-onzekerheid over directness: onze pico (interventie en uitkomstmaat) is breder dan de pico in deze studie, hier enkel ijzer bestudeerd. De populatie is dezelfde, hier wel een studie met populatie uit universitair ziekenhuis maar de graden van alopecia zijn wel goed verdeeld (niet enkel ernstige graden van aa). De uitkomsten uit deze studie kunnen op onze populatie worden toegepast.

-nauwkeurigheid: wat is de coincidence interval? Wat is de kans dat het effect opnieuw optreedt bij het herhalen van de studie? Geen coincidence interval beschreven in de studie, wel een p van 0.05 aangehouden. Het betreft een grote populatie van 53 patienten en 63 controls

-publicatie bias: geen recall bias: bloedstalen afnemen kan geen recall bias geven. Enkel bij de vragen over voorgeschiedenis van chronische ziekten als exclusiecriteria bij de controle groep kan een recall bias zijn opgetreden maar meestal herinneren mensen zich hun chronische ziektes wel.

3. Upgraders

-Er is geen relatief risico beschreven in deze case-control studie. Wel is er geen significant verschil in ferritine of serum ijzer. Ook vinden we in alle volgende studies hetzelfde resultaat en dit is wel een upgrader.

-Confounders zijn niet beschreven en volgens ons niet aanwezig. Er is geen significant verschil gevonden. De populatie bevat verschillende graden van ernst van alopecia areata.

Totale evidentie: het niet aanvragen van routine labotesten: expert opinie, very low evidence=

GRADE C

Totaal: het niet aanvragen van ijzer testen: observationeel,low evidence, geen decreasing, upgraders +1=totaal High, verder onderzoek is onwaarschijnlijk om andere uitkomst te vinden= **GRADE A**

Beoordelen recommendation

- Alopecia areata, labotesten of niet

-algemene aanbeveling: GRADE C

-importance of outcome measure: n.v.t.

-size of the effect, cost of the effect: n.v.t., lage kosten voor het extra aanvragen van Hb bij verdenking van auto-immuunziektes

-baseline risk for target population: er is een lage voorkans voor auto-immuunziektes in de populatie van aa, daarom niet aangeraden om bij iedereen te testen op andere ai ziekten zonder symptomen.

-translation of evidence into practice: ja de testen zijn beschikbaar, er is de medische expertise en er zijn geen echte organisatorische of financiele barrieres.

-views and preferences of target populations: niet beschreven. Wel denken wij uit de praktijk dat patienten die haaruitval hebben graag willen weten vanwaar het komt en of ze geen vitamine tekort hebben.

Totale GRADE voor het niet aanvragen van routine labotesten bij alopecia areata: Voordelen overtreffen de nadelen, **GRADE 1C**

- Aanvragen van ijzerstatus bij alopecia areata

-GRADE A

-importance of outcome measure: n.v.t. het gaat over ijzerstatus bepaling bij haaruitval. Dit zijn geen harde uitkomsten maar deze studie gaat over risicofactoren/oorzaken van alopecia.

-size of the effect, cost of the effect: n.v.t. Niets aanvragen kost niets.

-baseline risk for target population: n.v.t.

-translation of evidence into practice: n.v.t.

-views and preferences of target populations: niet gekend.

Totale GRADE voor het niet aanbevelen van ijzerstatus bij alopecia areata: **GRADE 1A**

B) Bij alopecia androgenetica bij de vrouw: grading van de nieuwe aanbevelingen mbt labotesten

- Over de relatie tussen alopecia androgenetica met ijzertekort en ferritine tekort is nog geen duidelijkheid (GRADE 2C).
- Bij klinische tekens van te veel androgene hormonen in het bloed (hirsutisme, acne, seborreisch eczeem, PCO, abnormale menstruatiebloedingen , infertiliteit) overweeg om FAI (vrije androgene index=vrije testosteron) en prolactine te testen (GRADE 2C). Bij verhoogde waarden van een van de testen doorverwijzen naar gynaecoloog of internist (GRADE 1C).

Uit CKS-richtlijn alopecia androgenetica female:

Beoordelen evidentie

1. Type van evidentie

-alopecia androgenetic-female: European consensus guideline [Blume-Peytavi et al, 2010] (24)

-bepalen FAI: expert opinie uit Blume (24) zonder aangegeven studies: **very low evidence**

1. Type van evidentie voor relatie ijzer met alopecia androgenetica vrouw:

-review artikel, [Trost et all, 2010] (25) niet systematisch, van de verschillende bestaande artikels met elk hun eigen bias (zie schema matrix deel 7)=**very low**

2. Downgraders:

: (Trost)(25) artikel over de gebruiken binnen het ziekenhuis van cleveland, waar ze een review hebben gemaakt en dan gevonden dat er niet genoeg bewijs was om systematisch alle patienten te screenen op ijzer maar dat toch in hun eigen ziekenhuis doen. Geen systematische review, geen zoekacties beschreven geen methodologie.

3.Upgraders:

Geen

Beoordeling recommendation

- Voor ijzer en alopecia androgenetica:

-Lage graad van evidentie

-geen goede studies voor aantonen wel of geen effect

-kosten: niets doen kost niets

-er is de toegang en de kennis

Totale GRADE voor het niet aanvragen van ijzer bij alopecia androgenetica :**GRADE 2C**

Conclusie: zo lage evidentie dat we beslissen om deze niet op de nemen in de richtlijn (GRADE 2C voor iets NIET te doen, is volgens ons niet nuttig en klinisch relevant om op te nemen)

- Voor aanvragen FAI en prolactine:

-Lage graad van evidentie: expert opinie

-kosten zijn beperkt

-onvoldoende kennis bij de huisarts voor aanvraag en interpretatie van deze testen.

-voordelen zijn wel een gerichte verwijzing voor de patiënt bij voldoende vertrouwen met deze testen.

Totale level of evidence voor het aanvragen van FAI en prolactine bij een vermoeden van androgenisme: **GPP**

- Bij verhoogde waarden doorverwijzen naar gynaecoloog of internist voor verder onderzoek

-lage graad van evidentie; expert opinie uit CKS Alopecia androgenetica female, toch geen eenduidige expert opinie, GRADE C

-kosten zijn beperkt

-voldoende kennis met behulp van de richtlijn om te weten bij verhoging-doorsturen

-voordelen zijn groter dan nadelen, onderliggende oorzaken dienen opgespoord te worden.

Totale GRADE voor het doorverwijzen naar gynaecoloog of internist voor verder onderzoek bij verhoogde waarden FAI of prolactine: GRADE 1C

C) <u>Bij alopecia androgenetica male: grading van de nieuwe aanbevelingen mbt labotesten</u>

- Het is aangewezen geen labo-onderzoeken te doen bij alopecia androgenetica bij mannen (GRADE 1C)

Uit CKS-richtlijn alopecia androgenetica male:

Beoordelen evidentie

-alopecia androgenetic-male: deze aanbevelingen zijn gebaseerd op expert opinie uit twee guidelines [Drake et al, 1996; europ consens Blume-Peytavi et al, 2010] (18)(24). =**very low evidence**

1. Upgraders

-geen gevonden

2. Downgraders

-geen gevonden

Totale evidentie voor het niet aanvragen van labotesten bij alopecia androgenetica bij mannen: **GRADE C**

Beoordelen recommendation

-de etiologie van alopecia androgenetica bij mannen is genetisch en androgeen gebaseerd. Door deze wetenschap zijn andere testen niet aan te bevelen. De baseline risk of the targeted population is heel laag.

-De voorkeur van de patiënten is onduidelijk Enkel bij geen typisch beeld kunnen andere diagnoses worden overwogen o.b.v. labotesten.

-De voordelen van geen labo aan te vragen overwegen t.o.v. de nadelen

Totale GRADE voor het niet aanvragen van labotesten bij alopecia androgenetica bij mannen: **GRADE 1C**

Klinische vraag 2: wat is de behandeling van patiënten met alopecia areata in de eerste lijn?

Bij alopecia areata: grading met betrekking tot de behandeling van alopecia areata.

- Bij minder dan de helft van de haren verloren, bespreek afwachten, opvolgen en zonnebescherming (GRADE 1C).
- Als toch graag verwijzing naar specialist (bij minder dan de helft van de haren verloren) kan deze intralesionale cortico's proberen (GRADE 2C).
- Bij meer dan de helft van de haren verloren en geen tekenen van terug groei kan naar de specialist worden verwezen voor immunotherapie (GRADE 2B) maar deze geeft vaak irritatie als bijwerking.

- Bij patiënten die niet willen verwezen worden (met uitgebreide of chronische alopecia areata) of wachten op de dermatoloog mag 3m ononderbroken sterke corticosteoiden (GRADE 2B) worden gebruikt. Deze kan folliculitis als bijwerking geven.

Uit de CKS-richtlijn alopecia areata:

Beoordelen evidentie

- Bij minder dan de helft haar verlies bespreek afwachten, opvolgen en zonnebescherming:

1. Type evidentie

-NICE: De benadering van de management is gebaseerd op expert opinie [Messenger et al, 2012=bad] (17) en een expert review [Shapiro and Madani, 1999] (20).

-(BAD: Hair follicles are preserved in alopecia areata and the potential for recovery of hair growth is maintained, even in longstanding disease. One study from Japan [Ikeda, 1965) (26) reported that spontaneous remission within 1 year occurred in 80% of patients with a small number of circumscribed patches of hair loss. Data from secondary and tertiary referral centres are less favourable indicating that 34–50% of patients will recover within 1 year. Almost all will experience more than one episode of the disease, and 14–25% progress to total loss of scalp hair (alopecia totalis, AT) or loss of the entire scalp and body hair (alopecia universalis, AU), from which full recovery is unusual (< 10%) (27) (28). Disease severity at presentation is the strongest predictor of long-term outcome. In an Italian study, [Tosti et all, 2006], 191 patients with alopecia areata who presented to a university dermatology clinic between 1983 and 1990 were contacted by telephone in 2005 to give selfreports of their clinical status (29).Patients with less severe disease at presentation were more likely to report being free of disease at follow-up (68% with less than 25% hair loss initially; 32% with 25–50% hair loss initially; 8% with more than 50% hair loss initially). Patients with more severe disease initially were also more likely to report worsening patterns of alopecia such as AT and AU.

-Shapiro (20) vernoemt enkel de studie van de 80% herstel uit de alopecia areata updat 2000

=Conclusie: expert opinie gebaseerd op observationele studies= very low evidence

1. Downgraders

-Inconsistent: De verschillende studies hebben verschillende cijfers als uitkomst, en verschillende settings waarin ze zijn uitgevoerd. Het enige wat alle studies gemeen hebben is dat ze zeggen hoe erger de graad van aantasting, hoe slechter de prognose.

2. Upgraders:

-Geen gevonden

Totale evidentie bij minder dan de helft haar verlies bespreek afwachten, opvolgen en zonnebescherming is **GRADE C**

Beoordeling recommendation

- Bij minder dan de helft haar verlies bespreek afwachten, opvolgen en zonnebescherming

-importance of outcome measure: n.v.t.

-size of the effect, cost of the effect: n.v.t., lage kosten voor niets te doen

-baseline risk for target population: n.v.t.

-translation of evidence into practice: ja, er is de medische expertise en er zijn geen echte organisatorische of financiele barrieres.

-views and preferences of target populations: niet beschreven. Wel denken wij uit de praktijk dat er een groep patiënten zijn die voor hun haaruitval hebben graag iets willen om er op te doen, dat niets doen moeilijk is voor deze patienten. Omwille van de uit volgende aanbevelingen conclusie dat medicatie ook maar heel weinig effect heeft is deze aanbeveling op 1 gescoord.

Totale GRADE bij minder dan de helft haar verlies bespreek afwachten, opvolgen en zonnebescherming is **GRADE 1C**

Bij alopecia areata: grading aanbevelingen ivm behandeling van alopecia areata in de eerste lijn

- Als toch graag verwijzing naar specialist (bij minder dan de helft van de haren verloren) kan deze intralesionale cortico's proberen (weinig bewijs voor, wel expertenopinie).

Uit CKS richtlijn Alopecia Areata:

Beoordelen evidentie

-Intralesionale corticosteroiden: er is weinig bewijs dat deze in tweede lijn een effectieve behandeling zijn voor niet uitgebreide alopecia areata, maar worden toch aangeraden door expert opinie bad.

1. Type evidentie

Gebaseerd op deze studies:

-Porter D, Burton JL. A comparison of intra-lesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata (30): een vergelijkende studie zonder controle of placebogroep, oudere studie, wel over een termijn van 9m resultaat

-Kubeyinje EP. Intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs. (31): geen controle groep, oudere studie, case study, geen lange termijns opvolging, vooral bij minder dan 5 plekken goed resultaat, komt resultaat van cortico of van spontane evolutie?

-Abell E, Munro DD. Intralesional treatment of alopecia areata with triamcinolone acetonide by jet injector. (32): case study, geen controle, geen lange termijn opvolging, geen directness.

In CKS zijn deze studies al beoordeeld als 3= nonanalytic studies over intralesionale corticosteroiden, en dit is volgens ons correct. =**Very low evidence**

1. Downgraders

-beperkingen studie kwaliteit: Case studies, zonder controle groepen, heel moeilijk om effect aan te tonen door behandeling of door spontane evolutie. Populaties van anders werelddelen.

-inconsistentie: de studies verklaren allen hetzelfde positieve resultaat.

-onzekerheid over directness: resultaten zijn vooral goed bij patiënten met weinig haarverlies. Onze pico vraag is breder dan enkel cortico's injecteren, maar het is een onderdeel ervan.

-nauwkeurigheid:/

-publicatie bias: besluittrekking uit case studie is moeilijk

2. Upgraders

-geen gevonden

Totale evidentie voor het gebruik van intradermale corticosteroïden bij minder dan de helft van de haren verloren: **GRADE C**

Beoordeling recommendation

-importance of outcome measure: haren die terug groeien, belangrijk voor de patient.

-size of the effect, cost of the effect: herhaaldelijke bezoeken bij de dermatoloog met cortico's, kan vervelende bijwerkingen geven voor de ogen, huidatrofie etc voor weinig effect

-baseline risk for target population: n.v.t.

-translation of evidence into practice: medische expertise meestal enkel bij dermatologen. De injector moet aanwezig zijn (evt gewone spuit), financiele barrieres kunnen aanwezig zijn doch niet erg kostelijk.

-views and preferences of target populations: Wel denken wij uit de praktijk dat patienten die haaruitval hebben graag iets willen om er op te doen, dat niets doen moeilijk is voor de patient. Doch pijnlijke spuiten met weinig bewezen effect en kans op bijwerkingen?

Totale GRADE voor het gebruik van intradermale corticosteroïden bij minder dan de helft van de haren verloren: **GRADE 2C**

Bij alopecia areata: grading aanbeveling mbt de behandeling van alopecia areata

- Bij meer dan de helft van de haren verloren en geen tekenen van terug groei kan naar de specialist worden verwezen voor immunotherapie (beperkt bewijs voor extensieve alopecia areata grade 2B) maar deze geeft vaak irritatie als bijwerking.

Beoordelen evidentie

-Topische immunotherapie beperkt bewijs dat top immunoth een effectieve therapie is voor extensieve of chronische alopecia areata [Madani and Shapiro, 2000; Messenger et al, 2012] (17)(20). In duodecim heeft top immunotherapie bewijskracht C.

1.Type evidentie

studie: Top imunotherapie en cortico's - Alopecia areata update. Madani S1, Shapiro J. 2000 (20), Treatment with intralesional corticosteroid injections for localized patchy AA and topical immunotherapy for extensive AA have proven successful in the majority of patients, although all treatments are palliative and do not change the prognosis of the disease. Dit is enkel onderzocht bij injecties bij lokale aa, en immunotherapie bij extensieve aa.

-Niet curatief noch preventief. Een review niet systematisch van alle belangrijke werken over alopecia areata. Goede studies opgenomen over top immunotherapie, met wisselende succesratio's, van 4% tot 85%. Hier citeren ze dat topische immunotherapie de meest effectieve en geaccepteerde behandeling is voor chronische ernstige alopecia areata.

Messenger (17): Evidentie inbad aangeduid als 2++= High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies/ High-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal SR in bad aangeduid als 2++= High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies/ High-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal. Onze conclusie is dat enkel voor topische immunotherapie lange termijn studies bestaan die toch wel iets bewezen hebben.

2.downgraders (van hoogste graad van bewijs-bad messenger studie)

-beperkingen studie kwaliteit: geen, goede systematic review studie, goede outcome measures, goede statistiek, geen drop out, geen fouten gerapporteerd.

-inconsistentie: de studies verklaren allen hetzelfde positieve resultaat, toch palliatief niet curatief en er is een grote variatie in de cijfers die werken. Resultaten zijn enkel bestudeerd bij patiënten met meer dan de helft haarverlies.

-onzekerheid over directness: De PICO en uitkomstmaten zijn in de bad studie dezelfde als onze pico vragen. Enkel was een studie over topische immunotherapie bij weinig haarverlies misschien ook nuttig geweest? De populatie uit de verschillende studies komen uit ziekenhuizen, en niet uit de eerste lijn. Maar omdat doorverwijzing nodig is voor topische immunomodulatie is dit geen probleem.

-nauwkeurigheid: Er zijn verschillende studies en die tonen allemaal ongeveer hetzelfde resultaat. De coincidence interval is niet specifiek beschreven.

-publicatie bias: eventueel het natuurlijk verloop van de ziekte die uiteindelijk ook meestal het haar terug laat groeien. In het begin van de studie wordt vaak aan een kant gedaan en nadien verder aan 2 kanten, wat een bias kan geven.

3.Upgraders:

-geen gevonden

Totale evidentie voor bij meer dan de helft haaruitval en geen tekenen van teruggroei een verwijzing naar specialist: **GRADE B**

Recommendation

-quality of evidence: een van redelijke kwaliteit (2000) en het bad artikel van goede kwaliteit

-importance of outcome measure: haren die terug groeien, belangrijk voor de patient.

-size of the effect, cost of the effect: herhaaldelijke bezoeken bij de dermatoloog met immunotherapie die niet altijd effect geeft, kan vervelende bijwerkingen geven zoals gezwollen lymfeklieren, erge jeuk, etc voor een variabel effect. Het effect treedt ook niet altijd op en succes ratio's verschillen sterk van 4% tot 85% in de studies. Ook bij 1 op 3 met een klinisch relevant resultaat wordt de huid 'immuun' voor de behandeling. De kostprijs en duur van gebruik. De kostprijs van de meest gebruikte topische immunomodulator diphencyclopropenone is redelijk hoog. Het is niet terugbetaald en voor een flesje van 30gr voor een 1% oplossing is de kostprijs ongeveer 20 euro. De concentratie begint meestal hoog en wordt nadien verminderd en dan weer opgehoogd, wat ook de kostprijs verminderd. Het product wordt 1-2 maal per week gesmeerd. Over de duur van de behandeling is geen duidelijkheid. Bijwerkingen komen frequent voor zoals eczeem en depigmentatievlekken.

-baseline risk for target population: n.v.t.

-translation of evidence into practice: medische expertise meestal enkel bij dermatologen. Het product zelf moet aanwezig zijn, financiele barrieres kunnen aanwezig zijn, erg kostelijk, in Belgie geen terugbetaling voor topische immunomodulatoren voor alopecia areata (16). Diphenciprone wordt regelmatig gebruikt

-views and preferences of target populations: Wel denken wij uit de praktijk dat patiënten die haaruitval hebben graag iets willen om er op te doen, dat niets doen moeilijk is voor de patient. Of de patienten gaan volhouden wegens de constante eczeem op hun hoofd is moeilijker te voorspellen.

Totale GRADE voor bij meer dan de helft haaruitval en geen tekenen van terug groei een verwijzing naar specialist voor immunotherapie: **GRADE 2B. Immunotherapie kan in dit geval overwogen worden na voldoende informatie aan de patiënt.**

Bij alopecia areata: grading aanbevelingen mbt de behandeling van alopecia areata

- Bij patienten die niet willen verwezen worden (met uitgebreide of chronische alopecia areata) of wachten op de dermatoloog mag 3m ononderbroken sterke corticosteroïden (grade 2B) worden gebruikt. Deze kan folliculitis als bijwerking geven.

Beoordelen evidentie

-Lokale corticosteroiden: topische corticosteroiden worden veel voorgeschreven voor aa [Messenger et al, 2012] (17) de expert opinie is verdeeld over hun effectiviteit, sommige kiezen om ze te gebruiken [Fiedler and Alaiti, 1996; Delamere et al, 2008] (33) (34)en anderen vinden dat ze van niet veel nut zijn [Madani and Shapiro, 2000; Bolduc and Shapiro, 2001] (20) (35). Als ze gebruikt worden

suggereert expert opinie om ze drie maanden ononderbroken te gebruiken [Fiedler and Alaiti, 1996] (33).

1. Type evidentie

Slechts 1 RCT [Tosti et all, 2006] te vinden die iets van effect op korte termijn geeft, rest van de onderzoeken zijn geen RCT en de resultaten zijn niet op lange termijn bestudeerd (36). (hoogste evidentie gevonden). **High quality of evidence**

Nota: Topische cortico's: in [Messenger et al, 2012] (17) staat een verwijzing naar [Delamere et all, 2008] (34). Dit is een Cochrane Database Syst Rev 2008 waarbij top cortico's, cortico's per os, minoxidil, topische cyclosporine en fotodynamische therapie. worden bekeken met 17RCT's waarvan slechts 1 RCT een effect op korte termijn heeft bewezen en niets op lange termijn. Goede styst review met enkel RCT's gebruikt, enkel nadeel is dat de patienten beoordeeld worden door examinatoren en niet hun kwaliteit van leven kunnen aangeven. Level of evidence: High level of evidence

Dan is er nog een RCT gevonden over patchy alopcia areata (beperkte aa), welke geen significantie kon opleveren en niet bij downgraders of upgraders wordt besproken (37).

In a RCT of 0,25% desoximetasone cream in 70 patients with patchy alopecia areata, more patients treated with the corticosteroid experienced at least minor improvement, compared with placebo, but the result failed to reach statistical significance (37).

2. downgraders

-beperking studiekwaliteit: zowel matige als ernstige alopecia areata (geen lichte vorm) (gegeven een score voor de statistiek), outcome measures terug haaigroei met een semiquantitatieve score beoordeeld (0 geen haargroei tot 5 volledige terug haargroei), 24 weken trial (kort), intention to treat analyse (upgrader of downgrade-iedereen oorspronkelijk is opgenomen maar ook de uitvallers, geeft meer werkelijk beeld van het echte leven) statistiek, 9 patienten drop out, fouten gerapporteerd. Door het gebruik van een score (semiq) is er een statistisch significant resultaat uit gekomen, maar wat dit voor de patient betekent? Er is dus wel haargroei opgemerkt, maar deze is niet terug de volledige haarbos voor de meeste patiënten.

-inconsistentie: verschillende studies met andere resultaten

-directness: pico komt niet volledig overeen met de studie, bij heel weinig allopecia areata letsels geen studie!

-bias: selectiebias: patiënten met matig tot ernstige alopecia areata (geen milde), overgevoelige patiënten aan lokale corticosteroïden werden uitgesloten

:confounding factor (een meespelende factor die de resultaten kan hebben beïnvloed), de studie is gesponserd door een bedrijf dat recent het onderzochte product op de markt heeft gebracht.

3. upgraders

-studiedesign: RCT +intention to treat

conclusie: **graad B**, goede studie maar op korte termijn, met uitkomstmaten die relatief zijn en geen patiëntentevredenheid opgenomen, ook gesponserd door bedrijf en resultaat is matig maar significant.

Totale evidentie voor het gebruiken van lokale sterke corticosteroïden bij meer dan de helft haarverlies als de patiënt niet wil worden doorgestuurd of al wachtend: **GRADE B**

Beoordeling van de recommendation

-type evidence: B

--importance of outcome measure: haren die terug groeien, belangrijk voor de patient.

-size of the effect, cost of the effect: lokale sterke corticosteroiden zijn niet duur voor de patient. Er moet wel rekening worden gehouden met de size of the effect ivm de kostprijs. Maar studies tonen toch enig effect aan dus voor een periode van 3 maanden uitproberen vinden wij redelijk.

-baseline risk for target population: n.v.t. (folliculitis als bijwerking)

-translation of evidence into practice: medische expertise met het gebruik van cortisonezalf is aanwezig bij de huisarts, mede door de toepassing bij eczema. Het product zelf is gemakkelijk te verkrijgen bij de apotheker, financiele barrieres kunnen aanwezig zijn maar dit is ongebruikelijk aangezien de lage kostprijs en in Belgie is er terugbetaling voor lokale corticosteroïden.

-views and preferences of target populations: patiënten die afwachten niet kunnen aanvaarden kan je als huisarts misschien beter lokale corticosteroiden geven, dan andere pijnlijke of kostelijke middelen die hier boven beschreven staan. Studies hierover zijn niet aanwezig.

Totale GRADING voor het gebruiken van lokale sterke corticosteroïden bij meer dan de helft haarverlies als de patiënt niet wil worden doorgestuurd of al wachtend: **GRADE 2B**

12.3 Likert schaal

Vragenlijst: haalbaarheid en toepasbaarheid van de aanbeveling alopecia met de likert schaal

Beoordeel de volgende stellingen door een kruisje te plaatsen:

De aanbeveling over de diagnostiek van alopecia (anamnese, klinisch onderzoek, eventueel aanvullend onderzoek) is volgens u haalbaar (haalbaar heeft betrekking op verschillende dingen nl de beschikbaarheid van de aanbeveling, de kennis over het thema, de prijs van de consulten en medicatie en de toegankelijkheid van de aanbeveling)

Helemaal niet eens	Niet mee eens	Noch eens noch oneens	Eens	Helemaal eens

Als u het er niet mee eens bent, kan u argumenteren waarom?

……

……

……

De aanbeveling over de behandeling van alopecia areata is volgens u haalbaar (haalbaar heeft betrekking op verschillende dingen nl de beschikbaarheid van de aanbeveling, de kennis over het thema, de prijs van de consulten en medicatie en de toegankelijkheid van de aanbeveling)

Helemaal niet eens	Niet mee eens	Noch eens noch oneens	Eens	Helemaal eens

Als u het er niet mee eens bent, kan u argumenteren waarom?

……

……

……

De aanbeveling over de behandeling van alopecia androgenetica bij mannen is volgens u haalbaar (haalbaar heeft betrekking op verschillende dingen nl de beschikbaarheid van de aanbeveling, de kennis over het thema, de prijs van de consulten en medicatie en de toegankelijkheid van de aanbeveling)

Helemaal niet eens	Niet mee eens	Noch eens noch oneens	Eens	Helemaal eens

Als u het er niet mee eens bent, kan u argumenteren waarom?

……
……
……

De aanbeveling over de behandeling van alopecia androgenetica bij vrouwen is volgens u haalbaar (haalbaar heeft betrekking op verschillende dingen nl de beschikbaarheid van de aanbeveling, de kennis over het thema, de prijs van de consulten en medicatie en de toegankelijkheid van de aanbeveling)

Helemaal niet eens	Niet mee eens	Noch eens noch oneens	Eens	Helemaal eens

Als u het er niet mee eens bent, kan u argumenteren waarom?

……
……
……

Ik vind de aanbeveling over de diagnostiek van alopecia (anamnese, klinisch onderzoek, eventueel aanvullend onderzoek) toepasbaar op mijn patiënten in de Belgische huisartsenpraktijk (toepasbaarheid heeft betrekking op geografische achtergrond, patiëntenpopulatie en de zorgsetting)?:

Helemaal niet eens	Niet mee eens	Noch eens noch oneens	Eens	Helemaal eens

Als u het er niet mee eens bent, kan u argumenteren waarom?

……
……
……

Ik vind de aanbeveling over de behandeling van alopecia areata toepasbaar op mijn patiënten in de Belgische huisartsenpraktijk (toepasbaarheid heeft betrekking op geografische achtergrond, patiëntenpopulatie en de zorgsetting)?:

Helemaal niet eens	Niet mee eens	Noch eens noch oneens	Eens	Helemaal eens

Als u het er niet mee eens bent, kan u argumenteren waarom?

……
……
……

Ik vind de aanbeveling over de behandeling van alopecia androgenetica bij mannen toepasbaar op mijn patiënten in de Belgische huisartsenpraktijk (toepasbaarheid heeft betrekking op geografische achtergrond, patiëntenpopulatie en de zorgsetting)?:

Helemaal niet eens	Niet mee eens	Noch eens noch oneens	Eens	Helemaal eens

Als u het er niet mee eens bent, kan u argumenteren waarom?

……
……
……

Ik vind de aanbeveling over de behandeling van alopecia androgenetica bij vrouwen toepasbaar op mijn patiënten in de Belgische huisartsenpraktijk (toepasbaarheid heeft betrekking op geografische achtergrond, patiëntenpopulatie en de zorgsetting)?:

Helemaal niet eens	Niet mee eens	Noch eens noch oneens	Eens	Helemaal eens

Als u het er niet mee eens bent, kan u argumenteren waarom?

……
……
……

12.4 Aanvraag ethisch comité

De aanvraag ethisch comité is goedgekeurd via mail en aan ons bevestigd op 24/3/2015.

‘Beste student
Dear student

Uw aanvraag werd aanvaard door de ethische commissie van het UZ Leuven. Dit wil zeggen dat de ethische commissie van oordeel is dat uw studie volgens de gangbare ethische normen wordt uitgevoerd.
Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan u deze mail als bewijs van goedkeuring door een ethische commissie aan het betreffende tijdschrift doorgeven.

Your application was accepted by the Ethics Committee of the University Hospitals Leuven. This means that the Ethics Committee acknowledges that your study is carried out according to the prevailing ethical standards.
If you plan to publish your masterthesis you can use this mail as approval by the ethics committee.

Met vriendelijke groeten

An Stockmans

12.5 Evaluatie leescomité

Feedback stappen 1 t/m 5 adaptatie Duodecim-aanbevelingen ikv MANAMA-thesis jaar 1 - fase 1			
Titel Duodecim-richtlijn: Haaruitval			
Naam haio: Katrien Braeckers, Anne Geussens			
Naam lid leescomité: Nicolas Delvaux			
Vragen			
Stap 1	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de klinische vragen concreet (duidelijk afgelijnd)?	Ja		struikelblok voor veel haio's is een correcte definitie van outcome. In dit geval zal outcome vaak zijn: klinische evaluatie haargroei, grootte van kale plekken, tevredenheid patiënt, aantal haren bij trekken aan standaard haarplukje, …
Kunnen er klinische vragen geschrapt worden?	nee		
Zijn alle klinische vragen uit de Duodecim-richtlijn opgelijst?	ja		
Stap 2	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
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?	ja		
Stap 3	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Worden de redenen van exclusie en inclusie van de richtlijn(en) voldoende* aangegeven?	ja		goede evaluatie van inclusie en exclusiecriteria
Wordt in voldoende mate aangegeven in welke periode de auteurs van de richtlijn naar literatuur hebben gezocht?	ja		een van de weinige haio's die dit correct heeft geïnterpreteerd!
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		Zeer grondige bespreking van elke stap van Agree
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		Probeer zoveel mogelijk de originele tekst uit de bronrichtlijn te behouden. Bij vertalingen of samenvattingen gaan soms belangrijke nuances verloren
Worden de niveaus van bewijskracht en/of grades of recommendation aangegeven en is het duidelijk welk classificatiesysteem er gebruikt wordt?	ja		
4.3 courantheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de geciteerde evidence als onderbouwing voor de aanbeveling(en) actueel genoeg?	ja		
Zo niet, is er een quick search gebeurd naar recentere evidentie met hoog niveau van bewijskracht?	ja		Zeer duidelijk!
Zo ja, worden deze referenties in het raster vermeld?	ja		
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		mooi werk!
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	Soms staat er enkel "ja". Het is onduidelijk welk deel van de aanbeveling zou moeten worden geadapteerd en wat er voorgesteld wordt ter vervanging.	stap 5 nog verder uitwerken. Met de resultaten van stap 4 denk ik dat dit goed moet lukken.
Is de conclusie tot het al dan niet adapteren van de aanbevelingen KLINISCH/METHODOLOGISCH correct?	ja		
Werd voldoende vergeleken met Belgische informatie?	ja		
Is de keuze van de richtlijn voor adaptatie van de aanbeveling gefundeerd?	ja		
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.	nee	stap 5 moet nog wat bijgewerkt	

Het resultaat van fase 1 vormt mits aanpassingen een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, maar wordt voorlopig nog niet goedgekeurd.	ja		
Het resultaat van fase 1 voldoet niet (als basis voor de eventuele verdere adaptatiefase), en dient opnieuw te worden doorlopen.	nee		
Advies mbt adaptatie	**Advies**	**Commentaar**	
Wat is uw advies met betrekking tot het al dan niet adapteren van deze Duodecim-richtlijn?	mineure adaptatie	De meeste aanbevelingen uit deze richtlijn zijn consensus based. De door te voeren adaptaties zijn dan vooral nuanceringen van de bestaande Duodecim aanbevelingen.	