Adaptatie van de Duodecim-richtlijn ‘Cerebral infarction (ischaemic stroke)’ aan de Belgische zorgcontext

Focus op medicamenteuze secundaire preventie

Delphine Guenter, Universiteit Gent

Promotor: Prof. T. Christiaens, Universiteit Gent

Co-promotor: Dr. T. Poelman, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Adaptatie van de Duodecim-richtlijn ‘Cerebral infarction (ischaemic stroke)’ aan de Belgische zorgcontext

Focus op medicamenteuze secundaire preventie

Delphine Guenter, Universiteit Gent

Promotor: Prof. T. Christiaens, Universiteit Gent

Co-promotor: Dr. T. Poelman, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Abstract

Inleiding

Deze masterproef gaat over de adaptatie van de Finse Duodecim richtlijn 'Cerebral infarction (ischaemic stroke)' aan de Belgische zorgcontext. [1] Meer specifiek gaat het over de medicamenteuze secundaire preventie.

Methodologie

Voor de adaptatie van deze richtlijn werd gewerkt via het 'Adapte Process'.[2]

De screeningsfase startte met het stellen van een klinische vraag. 'Welke medicamenteuze behandelingen hebben een effect op de mortaliteit en/of op de morbiditeit bij een patiënt na een doorgemaakte beroerte?'. Nadien werd uit deze vraag meerdere PIPOH-elementen geformuleerd. Er volgde een gericht literatuuronderzoek naar relevante richtlijnen om een antwoord te kunnen bieden op de klinische vraag. De gevonden richtlijnen werden gescreend en beoordeeld volgens AGREE II. [3] Uiteindelijk werden er 2 richtlijnen geselecteerd.

Tijdens de adaptatiefase werd een eerste versie opgemaakt. De aanbevelingen werden gescoord volgens GRADE.

Tijdens de implementatiefase werden de aanbevelingen getoetst in de praktijk en was er ruimte voor discussie. Nadien werd de richtlijn gefinaliseerd.

Resultaten

Er werd een mineure adaptatie uitgevoerd.

De aanbeveling van Duodecim[1] rond Antiaggregantia (Aspirine, Aspirine + Dipyridamole of Clopidogrel) werd verder onderverdeeld in meerdere aanbeveling. Deze aanbevelingen staan momenteel ter discussie wegens de twijfelachtige methodologische kwaliteit en de onderdossering van Aspirine.

Aan de aanbeveling rond Antihypertensiva van Duodecim[1] werden er 2 klassen van antihypertensiva (Ace inhibitor en Thiazide) toegevoegd. Naar de keuze van Antihypertensivum en naar de streefwaarde voor bloeddruk is nog verder onderzoek noodzakelijk.

De aanbeveling van Duodecim[1] rond het gebruik van Satines werd behouden. Naar de keuze van Statine en naar de streefwaarde voor cholesterol is nog verder onderzoek noodzakelijk.

Discussie

Het is duidelijk dat er nog verder onderzoek noodzakelijk is naar de medicamenteuze secundaire preventie na beroerte. Verschillende bronnen zijn het niet eens met het beleid rond Antiaggregantia. Er dient ook nog verder onderzoek te gebeuren naar welk Antihypertensivum en welk Statine en in welke dosis de voorkeur krijgt. Ook dient er nog verder te worden onderzocht welke de streefwaarden zijn voor bloeddruk en LDL-cholesterol.

Conclusie

Er werd een mineure adaptatie van de Duodecim richtlijn uitgevoerd.

Inhoud

Abstract 4
Inleiding 4
Methodologie 4
Resultaten 4
Discussie 4
Inleiding 6
Methodologie 8
Fase 1: Screeningsfase 8
Stap 1: Definieer de scope van de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd worden en specifieer de PIPOH-elementen. 9
Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen. 10
Stap 3: Screen gevonden richlijnen. 11
Stap 4: Waardeer geselecteerde richtlijnen. 12
Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie. 17
Stap 6: Nazicht door de leescommissie. 17
Fase 2: Adaptatiefase. 17
Stap 7: Eerste versie opmaken. 17
Fase 3: Implementatiefase. 18
Stap 8: Peer review 18
Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus. 19
Resultaten 22
Discussie 30
Besluit 31
Referenties 32
Bijlage 35

Inleiding

In een tijdperk waar zoveel mogelijk wordt gestreefd naar het toepassen van evidence-based medicine (EBM) en waar online bronnen continu geraadpleegd kunnen worden, zijn richtlijnen niet meer weg te denken. Hierbij is een goede ontwikkeling en actualisering van deze richtlijnen die specifiek op de eerste lijn gericht zijn van groot belang.

EBM*Practice*Net ontstond in 2010 op initiatief van het Rijksinstituut voor ziekte -en invaliditeitsverzekering (RIZIV) uit een samenwerking tussen verschillende Belgische organisaties die betrokken zijn bij het produceren en verspreiden van EBM. Via het elektronisch platform van EBM*Practice*Net kunnen de deelnemende organisaties EBM materiaal beschikbaar stellen voor Belgische (huis)artsen, verpleegkundigen of kinesitherapeuten. Dankzij een koppeling tussen deze databank en het elektronisch medisch dossier (EMD) van de huisarts kunnen onmiddellijk en op eenvoudige wijze relevante richtlijnen worden geraadpleegd vanuit het EMD.

De Finse artsenvereniging Duodecim ontwikkelde reeds 'EBM guidelines' die gratis ter beschikking worden gesteld via het platform. Deze Duodecim richtlijnen zijn momenteel nog niet aan de Belgische zorgcontext aangepast. Vanaf 2012 wordt er gewerkt aan de stapsgewijze aanpassing van deze richtlijnen aan de Belgische situatie.

De Duodecim richtlijnen die door de redactie van EBM*Practice*Net een negatieve beoordeling (op basis van de kwaliteit van de inhoud, de consistentie tussen de aanbeveling en de inhoud en de toepasbaarheid in de Belgische context) krijgen worden herzien. Dit gebeurt volgens een uniform proces aan de hand van de 'Adapte Manual and Resource Kit'.[(2)] EBM*Practice*Net stelt een aantal richtlijnen, waar herziening noodzakelijk is, ter beschikking voor Huisartsen In Opleiding (HAIO's).
Dankzij de begeleiding van professionals en met supervisie van een leescommissie wordt de kwaliteit bewaakt.
Het doel van deze masterproef is het adapteren van de richtlijn 'Cerebral infarction (ischaemic stroke)'. Dit is voor de huisarts een belangrijke richtlijn aangezien de huisarts vaak instaat voor de verdere follow-up van patiënten die een beroerte hebben doorgemaakt.
De huidige Duodecim richtlijn[(1)] spitst zich grotendeels toe op het stellen van de diagnose en de acute aanpak (in ziekenhuissetting) van beroertes. Gezien de huisarts eerder de follow-up na een doorgemaakt beroerte voor zich neemt, is de secundaire preventie een belangrijker onderdeel voor de huisarts. Samen met Lenny Van den Durpel, mijn co-auteur, werd het

onderdeel secundaire preventie verder uitgewerkt en geadapteerd. In deze masterproef wordt voornamelijk ingegaan op de medicamenteuze tak van de secundaire preventie. In de masterproef van Lenny Van den Durpel wordt ingegaan op de niet-medicamenteuze (levensstijlaanpassingen) aanpak.

Aangezien deze masterproeven zich enkel focussen op de secundaire preventie is de voorgestelde richtlijn nog niet compleet. Verder onderzoek en adaptatie is noodzakelijk.

Methodologie

*EBMPractice*Net ontwikkelde een handboek om de adaptatie van de Duodecim richtlijnen volgens een uniforme en kwalitatieve wijze te laten verlopen. Op basis van dit handboek werd de richtlijn 'Cerebral infartion (ischaemic stroke)'[1] geadapteerd aan de Belgische zorgcontext. De ontwikkeling van de richtlijn kan worden onderverdeeld in 3 fasen: de screeningsfase, de adaptatiefase en de implementatiefase.

Tijdens de screeningsfase worden er eerst klinische vragen geformuleerd aan de hand van PIPOH-elementen (Patient/Population, Interventions, Professionals, Outcomes, Healtcare setting). Dan volgt een systematische zoektocht naar bestaande richtlijnen voor deze klinische vragen. Op basis van het instrument Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) worden de gevonden richtlijnen beoordeeld.[3] Nadien worden de specifieke praktijkaanbevelingen met onderliggende evidentie geselecteerd. Deze worden samengevat in een matrix. Deze matrix wordt nagelezen en beoordeeld door de leescommissie van EBM*Practice*Net.

Tijdens de adaptatiefase welke gebaseerd is op het 'Adapte Process' worden bestaande richtlijnen en aanbevelingen geadapteerd naar de Belgische zorgcontex.[2] De originele Duodecim richtlijn wordt vergeleken met de geselecteerde aanbevelingen uit de matrix. Belangrijke verschillen worden bekeken en indien nodig aangepast. Het doel van deze fase is het opstellen van praktische en wetenschappelijk correcte aanbevelingen die toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Na deze fase wordt er een eerste versie van de richtlijn opgemaakt.

Tijdens de implementatiefase wordt er een eerste toetsing in de eigen seminariegroepen en in de opleidingspraktijken uitgevoerd. Deze toetsing geeft informatie over de haalbaarheid, de barrières en eventuele tools die de implementatie kunnen faciliteren. Na eventuele aanpassingen wordt de geadapteerde praktijkaanbeveling finaal aan de leescommissie voorgelegd.

Fase 1: Screeningsfase

Deze eerste fase wordt opgedeeld in 6 stappen:

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

- Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen.
- Stap 3: Screen gevonden richtlijnen.
- Stap 4: Waardeer geselecteerde richtlijnen.
- Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie.
- Stap 6: Nazicht door leescommissie.

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

Het doel van deze masterproef is het toetsen van de onderbouwing van de Duodecim richtlijn 'Cerebral infarction (ischaemic stroke)'[1] en het adapteren van deze richtlijn naar de Belgische zorgcontext. Om dit te kunnen doen werd de Duodecim richtlijn eerst grondig gelezen en bestudeerd.

Een Duodecim richtlijn bestaat steeds uit een aantal categorieën die betrekken houden op grote thema's (Algemeen, incidentie/prevalentie, etiologie, risicofactoren, screening, diagnose, preventie, behandeling, praktijkvoering en prognose). Deze categorieën worden opgesplitst in subcategorieën (bv. Niet-medicamenteuze behandeling, medicamenteuze behandeling, indicatie voor verwijzing,..).

Het onderdeel over de secundaire preventie, wat voor de huisarts een grote rol speelt is onvoldoende uitgewerkt. Samen met Lenny Van den Durpel besloot ik om dit onderdeel verder uit te werken en indien nodig te adapteren.

In deze masterproef zal de subcategorie medicamenteuze secundaire preventie verder worden uitgewerkt. De subcategorie niet-medicamenteuze secundaire preventie zal door mijn co-auteur Lenny Van den Durpel verder uitgewerkt worden.

De subcategorie medicamenteuze secundaire preventie werd onderverdeeld in 4 PIPOH-elementen. Vertrekkende vanuit deze elementen werd de klinische vraag 'Welke medicamenteuze behandelingen hebben een effect op de mortaliteit en/of op de morbiditeit bij een patiënt na een doorgemaakte beroerte?' geformuleerd.

Klinische vraag en PIPOH-elementen:

Welke medicamenteuze behandelingen hebben een effect op de mortaliteit en/of op de morbiditeit bij een patiënt na een doorgemaakte beroerte?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten na een doorgemaakte beroerte op basis van vaatlijden.	Patiënten zonder doorgemaakte beroerte.
Interventions	Anti-trombotische medicatie.	
Professionals	Huisartsen.	
Outcomes	Mortaliteit en morbiditeit.	
Healtcare Setting	Eerstelijnsgezondheidszorg.	

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten na een doorgemaakte beroerte op basis van VKF.	Patiënten zonder doorgemaakte beroerte.
Interventions	Orale Anticoagulantia.	
Professionals	Huisartsen.	
Outcomes	Mortaliteit en morbiditeit.	
Healtcare Setting	Eerstelijnsgezondheidszorg.	

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten na een doorgemaakte beroerte.	Patiënten zonder doorgemaakte beroerte.
Interventions	Anti-hypertensiva.	
Professionals	Huisartsen.	
Outcomes	Mortaliteit en morbiditeit.	
Healtcare Setting	Eerstelijnsgezondheidszorg.	

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Patiënten na een doorgemaakte beroerte.	Patiënten zonder doorgemaakte beroerte.
Interventions	Statine.	
Professionals	Huisartsen.	
Outcomes	Mortaliteit en morbiditeit.	
Healtcare Setting	Eerstelijnsgezondheidszorg.	

Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen.

Na het definiëren van de klinische vragen werd er systematisch gezocht naar zowel nationale als internationale richtlijnen en andere interessante literatuur. Er werd gebruik gemaakt van volgende zoektermen: secondary prevention/secundaire preventie, stroke/beroerte, CVA, TIA, guideline/richtlijn.

De internationaal relevante bronnen die geraadpleegd werden zijn GIN database (www.g-i-n.net), NGC database (www.guideline.gov), NHS guideline finder (www.evidence.nhs.uk), Trip database (www.tripdatabase.com) en Artsennet (www.artsennet.nl/richtlijnen.htm).
De Belgische relevante bronnen die geraadpleegd werden zijn KCE (www.kce.fgov.be), HGR (www.hgr-css.be), minerva (www.minerva.be), farmaka (www.farmaka.be), RIZIV (www.riziv.fgov.be) , BCFI (www.bcfi.be) en FOD gezondheid (www.health.belgium.be).

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)	Datum
G-I-N	Stroke, secondary	7	Slechts 3 Engelstalige richtlijnen waarvan 1 (van Spanje) niet me	8/mrt/15
	Beroerte	2	1 meer specifiek voor fysiotherapie, minder bruikbaar. 2de is de N	8/mrt/15
Guideline.gov	Stroke, secondary	227	4 goed (maar bij 2de selectie verworpen wegens te specifiek), 1	8/mrt/15
Evidence.nhs.uk	Stroke, secondary	263	1 reeds gevonden (schots), 1 goed, rest niet goed obv	8/mrt/15
Trip Database	Stroke, secondary	72	2 reeds gevonden (australian en schots), 3 goed, waarvan 1	14/mrt/15
Artsennet	Beroerte	95	NHG en KNGF reeds gevonden	8/mrt/15
KCE	Beroerte	30	Geen relevante hits, geen richtlijnen	8/mrt/15
	CVA	17	Geen relevante hits, geen richtlijnen	8/mrt/15
HGR-CSS	Beroerte	45	Geen relevante hits, geen richtlijnen	8/mrt/15
	CVA	58	Geen relevante hits, geen richtlijnen	8/mrt/15
Minerva	Beroerte	36	1 studie verworpen op basis van datum 1998, geen richtlijnen.	8/mrt/15
	CVA secundaire preventie ri	12	Geen relevante hits, geen richtlijnen	8/mrt/15
Farmaka	CVA of beroerte	0	geen resultaten	8/mrt/15
Riziv	Beroerte, CVA	0	geen resultaten	8/mrt/15
Bcfi	CVA	30	1 folia + 1 tranparantiefiche over sec preventie	8/mrt/15
FOD volksgezondheid.	Beroerte	45	Geen relevante hits, geen richtlijnen	8/mrt/15
	CVA	58	Geen relevante hits, geen richtlijnen	8/mrt/15

Vervolgens werd er een eerste selectie gemaakt op basis van taal (enkel behouden van Engelstalige en Nederlandstalige literatuur) en onderwerp (na het lezen van het abstract).

Na de ruwe selectie werden de volgende 6 richtlijnen weerhouden:

- NHG Standaard: Beroerte [4]
- Clinical guidelines for stroke management 2010, NSF [5]
- Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention, SIGN [6]
- Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care, The Canadian Stroke Strategy - CSN & HSF [7]
- Clinical guidelines for stroke management 2010, Stroke Foundation of New Zealand [8]
- National Clinical Guideline for Stroke, Royal College of Physicians [9]

Stap 3: Screen gevonden richlijnen.

Na de eerste selectie ondergingen de geselecteerde richtlijnen een verdere screening. Er werd nagegaan of de gevonden richtlijnen een antwoord bieden op de klinische vragen.

De richtlijn ‘Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care, The Canadian Stroke Strategy, CSN & HSF’ werd niet geslecteerd aangezien deze eerder aanbevelingen gaf rond de primaire preventie en behandeling.
De richtlijn ‘Clinical guidelines for stroke management 2010, Stroke Foundation of New Zealand’ was bijna identiek aan de richtlijn van de NSF Australië. De richtlijn van Nieuw-Zeeland spitste zich meer toe op de specifieke omstandigheden en de bevolking van Nieuw-Zeeland. De richtlijn van Nieuw-Zeeland werd hierdoor geëxcludeerd.
De richtlijn ‘NHG Standaard: Beroerte’ werd niet geselecteerd aangezien deze richtlijn te weinig evidentie biedt rond de niet-medicamenteuze secundaire preventie. De richtlijn geeft minder antwoord op de klinisch vraag van mijn co-auteur Lenny Van den Durpel.

Na deze tweede screening werden er nog 3 richtlijnen behouden:

- Clinical guidelines for stroke management 2010, NSF [5]
- Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention, SIGN [6]
- National Clinical Guideline for Stroke, Royal College of Physicians [9]

Stap 4: Waardeer geselecteerde richtlijnen.

Stap 4.1: Evalueer richtlijnen met AGREE II. [3]

De geslecteerde richtlijnen werden via het ‘Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation’ (AGREE II) instrument verder gewaardeerd.
Het AGREE II instrument werd ontwikkeld om de kwaliteit van richtlijnen te beoordelen. Het helpt om de methodologie en de transparantie van de ontwikkeling van een richtlijn te beoordelen. AGREE II bestaat uit 23 items, verdeeld over 6 domeinen. Elk item wordt gescoord van 1 (zeer oneens) tot 7 (zeer eens). Deze onderverdeling in te vinden in bijlage 1. Nadien wordt er een totaal score opgesteld.
Aanvankelijk werd AGREE II enkel toegepast op de richtlijn van NSF en SIGN, aangezien deze 2 richtlijnen een betere score haalden op het domein ‘methodologie’. Dit domein weegt zwaarder door dan de andere criteria. Op aanraden van de leescommissie (zie stap 6) werd de richtlijn van Royal College of Physicians ook via AGREE II gewaardeerd. Aangezien deze minder scoorde op ‘methodologie’ werd deze alsnog geëxcludeerd.
Elke richtlijn werd zowel door mijn co-auteur als door mijzelf afzonderlijk gewaardeerd en beoordeeld.

Na deze stap werden er nog 2 richtlijnen behouden:

- Clinical guidelines for stroke management 2010, NSF [5]
- Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention, SIGN [6]

Richtlijn 1: SIGN: Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention

	Item	Delphine Guenter	Lenny Van den Durpel
Scope and purpose	1	3	4
	2	6	5
	3	4	4
TOTAAL 13 /21		13	13
Stakeholder involvement	4	6	6
	5	6	6
	6	7	7
TOTAAL 19 /21		19	19
Rigour of development	7	7	7
	8	4	5
	9	6	6
	10	6	6
	11	7	6
	12	7	7
	13	6	7
	14	2	2
TOTAAL 45,5/56		45	46
Clarity and presentation	15	6	5
	16	7	7
	17	7	7
TOTAAL 19,5 /21		20	19
Applicability	18	5	5
	19	6	6
	20	7	7
	21	5	5
TOTAAL 23/28		23	23
Editorial independence	22	7	7
	23	7	6
TOTAAL 13,5/14		14	13
OVERALL ASSESSMENT			
Strongly recommend		**x**	**x**
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend			
Unsure			

Richtlijn 2: NSF: Clinical guidelines for stroke management 2010

	Item	Delphine Guenter	Lenny Van den Durpel
Scope and purpose	1	4	5
	2	6	6
	3	4	4
TOTAAL 14,5 /21		14	15
Stakeholder involvement	4	6	7
	5	2	2
	6	7	7
TOTAAL 15,5 /21		15	16
Rigour of development	7	7	7
	8	6	6
	9	7	6
	10	6	7
	11	6	6
	12	7	7
	13	7	7
	14	7	7
TOTAAL 53/56		53	53
Clarity and presentation	15	6	6
	16	7	7
	17	6	6
TOTAAL 19 /21		19	19
Applicability	18	5	5
	19	6	6
	20	6	7
	21	5	5
TOTAAL 22,5/28		22	23
Editorial independence	22	7	7
	23	6	6
TOTAAL 13 /14		13	13
OVERALL ASSESSMENT			
Strongly recommend		**x**	**x**
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend			
Unsure			

Richtlijn 3: Royal College of Physicians: National Clinical Guideline for Stroke

	Item	Delphine Guenter	Lenny Van den Durpel
Scope and purpose	1	6	6
	2	6	6
	3	4	4
TOTAAL 16 /21		16	16
Stakeholder involvement	4	6	7
	5	3	2
	6	7	6
TOTAAL 15.5 /21		16	15
Rigour of development	7	7	7
	8	5	4
	9	3	3
	10	4	4
	11	5	4
	12	3	4
	13	7	7
	14	7	7
TOTAAL 40.5/56		41	40
Clarity and presentation	15	6	6
	16	7	6
	17	6	7
TOTAAL 19/21		19	19
Applicability	18	5	5
	19	6	6
	20	5	6
	21	5	5
TOTAAL 21.5/28		21	22
Editorial independence	22	7	7
	23	6	6
TOTAAL 13 /14		13	13
OVERALL ASSESSMENT			
Strongly recommend		x	x
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend			
Unsure			

Stap 4.2: Inventariseer inhoud van de aanbeveling.

De aanbevelingen van de verschillende richtlijnen werden opgelijst in de matrix. Voor elke aanbeveling werd de onderliggende evidentie en de graad van aanbeveling genoteerd. Zo kon er een overzicht behouden worden van de verschillende aanbevelingen. Eventuele verschillen of gelijkenissen konden zo snel worden opgespoord en de sterkte van aanbeveling en de niveaus van bewijskracht konden sneller worden geïdentificeerd.

Stap 4.3: Waardeer aanbeveling op courantheid.

Richtlijnen kunnen snel gedateerd zijn. Het is van belang om te kijken naar de publicatiedatum van de gebruikte literatuur. Er werd gezocht naar recentere literatuur. Ook werd er gekeken of er van de gevonden richtlijn geen update rapport beschikbaar was.

Hiervoor werd gebruik gemaakt van een watervalprocedure. Er werd gestart met de datebase van Cochrane (www.cochrane.org), nadien werd er gezocht via MEDLINE (www.pubmed.com). Aanvullend werd nog informatie opgezocht via Belgische bronnen (zie hoger).

Er werd weinig nieuwe evidentie gevonden. De gevonden evidentie sluit aan bij wat er reeds in de aanbevelingen stond.

Stap 4.4: Waardeer aanbeveling op samenhang.

De beoordeling op samenhang bestaat uit 3 verschillende stappen.

Ten eerste gebeurde er een nazicht van de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag. Hiervoor werd er teruggekeerd naar de oorspronkelijke klinische vraag en de zoekstrategie in de geselecteerde richtlijn. De belangrijke elementen die in deze stap werden nagekeken zijn o.a. de zoekperiode, de inclusie/exclusiecriteria, de onderzochte databases, de gebruikte zoektermen,..

Ten tweede gebeurde er een evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd.

Ten derde gebeurde een evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling.

Tijdens deze stap viel op dat de aanbevelingen vaak gebaseerd zijn op studies die niet specifiek gaan over beroerte, maar vaak wordt er veralgemeend naar vasculaire events.

Stap 4.5: Waardeer aanbeveling op toepasbaarheid.

In deze stap werd elke aanbeveling beoordeeld op de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. De doelgroep uit de geselecteerde richtlijnen werd nagekeken, de verwachtingen en voorkeuren van patiënten werden nagekeken en er werd nagegaan of de richtlijn toepasbaar is in de Belgische praktijk (terugbetaling, ondersteuning, organisatie).

Er werden geen bezwaren gevonden voor de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. De aanbevolen medicatie is beschikbaar en grotendeels terugbetaald in België. Via de huisarts is secundaire medicamenteuze preventie te organiseren en op te volgen.

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie.

In deze stap werd er beslist of de aanbeveling uit de Duodecim richtlijn al dan niet moet worden geadapteerd. Hiervoor werden de gevonden richtlijnen onderling, de klinische ervaring en de Belgische bronnen overlopen en vergeleken met de Duodecim richtlijn.

De aanpassingen worden besproken bij resultaten (zie onder).

Stap 6: Nazicht door de leescommissie.

Na het doorlopen van de bovenstaande stappen werden de resultaten voorgelegd aan de leescommissie van EBM*Practice*Net.

Er werd een opmerking gemaakt dat er maar 1 klinische vraag is per auteur. Gezien de vele deelvragen en het uitgebreide onderwerp werd er geen 2de klinische vraag opgesteld. Op aanraden van de leescommissie werd AGREE II [3] ook toegepast op de richtlijn van de Royal College of Physicians [9] waarna deze richtlijn toch niet werd opgenomen (zie hoger).

Fase 2: Adaptatiefase.

Stap 7: Eerste versie opmaken.

Er werd vertrokken vanuit de oorspronkelijke richtlijn ontwikkeld door Duodecim. De aanbevelingen geformuleerd door Duodecim werden vergeleken met de geselecteerde aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen. Indien de aanbevelingen van Duodecim en de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen overeenkomen, mocht de tekst van Duodecim behouden blijven. Indien er belangrijke verschillen waren, werd de tekst van Duodecim aangepast en herschreven. Om deze eerste versie op te maken werd de stijl van de Duodecim richtlijn behouden.

Elke aanbeveling werd gescoord volgens GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).
Bij deze scoring wordt een aanbeveling beoordeeld op de kwaliteit van de achterliggende evidentie (A, B, C) en op de sterkte van de aanbeveling (1, 2).
Deze scoring gebeurde in een aantal stappen:

1) Vermelden de geselecteerde richtlijnen het niveau van bewijskracht (=level of evidence)? Welke studies onderbouwen de aanbeveling?

Grade A = hoge bewijskracht: RCT's zonder beperkingen, sterk overtuigende observationele studies.

Grade B = matige bewijskracht: RCT's met beperkingen, overtuigende observationele studies.

Grade C = lage bewijskracht: observationele studies, case studies, slechte RCT's.

- Criteria die de kwaliteit van bewijs kunnen doen dalen zijn: beperkingen in studiedesign, inconsistentie in de resultaten, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias.
- Criteria die de kwaliteit van bewijs kunnen doen stijgen zijn: grootte van het effect, rechtstreeks verband tussen interventie en respons.

2) Wat is de graad van aanbeveling (=strength of recommendation)?

Grade 1 = voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Grade 2 = evenwicht tussen voor-en nadelen of risico's, onzekerheid over voor-en nadelen, nadelen overtreffen duidelijke voordelen.

- Criteria die invloed hebben op de graad van aanbeveling: belang van de uitkomstmaat, kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat, balans voor-en nadelen, kosten, verschillen van waarden en voorkeuren van de doelgroep/patiëntengroep en toepasbaarheid.

Zowel de aanbevelingen die gebaseerd zijn op de richtlijn van de National Stroke Foundation [5] als de aanbevelingen die gebaseerd zijn op de richtlijn van SIGN[6] werden reeds gescoord in de richtlijn zelf. Er werd nagegaan of deze score op correcte wijze was toegekend volgens bovenstaand schema.

De eerste versie is terug te vinden onder resultaten (zie onder).

Fase 3: Implementatiefase.

Stap 8: Peer review.

De geadapteerde richtlijn werd vervolgens aan 4 verschillende groepen gebruikers voorgelegd. De richtlijn werd voorgesteld en getoetst aan de hand van 1 casus en bijhorende vragenlijst (meerkeuze vragen), zie bijlage 2. Nadien was er ruimte voor discussie. De richtlijn werd voorgesteld in een seminariegroep in Gent (bestaande uit 9 huisartsen in opleiding en één stagecoördinator), een seminariegroep in Dendermonde (bestaande aan 10 huisartsen in opleiding en één stagecoördinator), een solo arts in Gent en een wijkgezondheidscentrum in Sint-Niklaas (bestaan uit 7 huisartsen).

Tijdens de discussie werden eventuele problemen rond het toepassen van de aanbevelingen besproken. Uit de meerkeuze vragen bleek dat er nog onvoldoende kennis is rond secundaire preventie bij de

ondervraagde artsen. Het beleid tussen de artsen was niet hetzelfde. Dit wordt verder besproken bij Resultaten (zie onder).

Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus.

In deze stap werd er een toetsing in de eigen praktijk uitgevoerd.

Aan de hand van het EMD werd een beperkte audit gedaan om na te gaan welke patiënten een CVA hebben doorgemaakt en welke medicatie ze innemen. Hiervoor werd er gezocht op 'CVA' in de voorgeschiedenis. Er werden 29 patiënten gevonden. Van deze 29 patiënten waren er reeds 21 patiënten overleden of veranderd van huisarts. De chronische medicatie van de acht overgebleven patiënten werd vergeleken met de medicatie die wordt aangeraden in de richtlijn.

Type medicament	**Aantal patiënten**	**Opmerkingen**
Antihypertensivum	6	De 2 patiënten die geen antihypertensivum kregen hadden een bloeddruk <120/80.
Statine	7	
Antiaggregantia		
- Aspirine	5	
- Dipyridamole	0	
- Aspirine + Dipyridamole	1	
- Clopidogrel	0	
- Aspirine + Clopidogrel	1	+ Recent hartinfarct
Anticoagulantia	1	+ VKF

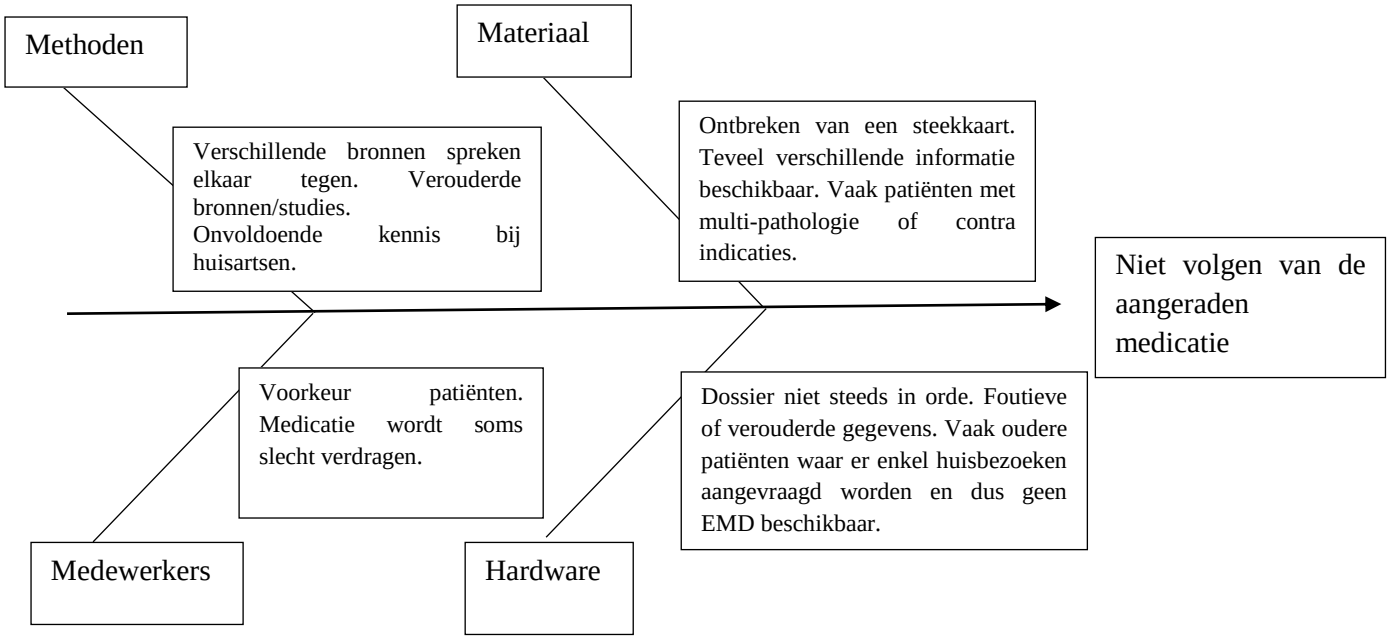
Via deze steekproef werd er slechts een klein aantal patiënten gevonden. Het aantal patiënten met CVA in de voorgeschiedenis in de praktijk ligt hoger, maar de dossiers zijn niet altijd in orde waardoor deze patiënten niet gevonden werden.

Er werd gekeken waarom bepaalde medicatie wel of niet werd gegeven. Dit werd besproken tussen de praktijkopleider en de huisarts in opleiding.

Er werd opgemerkt dat de meeste patiënten wel Aspirine kregen maar zonder associatie met Dipyridamole. Er werd niet bij iedereen een Statine gegeven. Dit is enkel opgestart indien de patiënt

ook hypercholesterolemie had. 6 van de 8 patiënten kregen een Antihypertensivum. De 2 die geen Antihypertensivum kregen hadden een bloeddruk van 120/80 of lager. De bloeddruk van de patiënten met een doorgemaakt CVA was goed onder controle.

Nadien werd een visgraatanalyse verricht om na te gaan welke de barrières zijn voor de implementatie van de richtlijn rond medicamenteuze secundaire preventie in de eigen praktijk.



De toepassing van de richtlijn in de praktijk blijkt onderhevig te zijn aan een aantal moeilijkheden. Zoals reeds besproken is er in de literatuur nog onduidelijkheid over de medicamenteuze secundaire preventie. Bepaalde bronnen spreken elkaar tegen. Het is moeilijk om een goede secundaire preventie toe te passen in de praktijk als de EBM bronnen elkaar tegenspreken. Tijdens de bespreking met de praktijkopleider bleek er ook onvoldoende kennis te zijn rond secundaire preventie na beroerte.

Het opzoeken en groeperen van alle patiënten die een CVA doorgemaakt hebben, bleek moeilijker dan verwacht. Nog te vaak zijn de dossiers niet in orde. Ofwel staat ‘CVA’ niet in de voorgeschiedenis waardoor deze patiënten niet gevonden worden in het grote patiëntenbestand. Soms staat de actieve chronische medicatie niet opgeschreven in het dossier waardoor er niet kan nagegaan worden of deze patiënten voldoende beschermd zijn tegen nieuwe events.

Vaak gaat het om oudere patiënten met multi-pathologie waardoor de toepassing van de richtlijn moeilijk wordt. Bijvoorbeeld patiënten na een doorgemaakt hartinfarct nemen soms reeds andere chronische medicatie. Er dient ook rekening gehouden te worden met contra-indicaties voor bepaalde medicatie.

Wat ook een grote rol speel is de voorkeur van de patiënt. Ziet de patiënt het wel zitten om meerdere pillen per dag te nemen? Ervaart de patiënt niet teveel bijwerkingen? Wegen de voordelen van de medicatie voor die specifieke patiënt op tegen de nadelen van de medicatie?

Uit bovenstaande analyse blijkt dat er naast het opstellen van een correcte EMB richtlijn nog veel andere zaken een rol spelen. Zelfs een goede richtlijn is in de praktijk soms moeilijk toe te passen op al de patiënten.

Resultaten

Hieronder wordt enkel de medicamenteuze secundaire preventie na een beroerte besproken. De niet-medicamenteuze secundaire preventie is te vinden in bijlage 3.

Er werd vertrokken vanuit de aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn:

- If the patient has atherothrombotic or microangiopathic infarction, antithrombotic medication with the combination of aspirin and dipyridamole or with clopidogrel is started. Both have equal efficacy.
- The new oral anticoagulants or permanent warfarin therapy are used for the prevention of AF-induced cerebral infarction.
- Blood pressure reduction is the most effective treatment form, and diabetics seem to derive most benefit from it.
- Statins are indicated in symptomatic arteriopathy, irrespective of the patient's cholesterol values.

Hieronder volgt de eerste versie van de geadapteerde richtlijn.

Doelgroep voor de richtlijn

De richtlijn is bestemd voor de eerstelijnsgezondheidszorg in België.

Patiëntenpopulatie

Patiënten na een doorgemaakte beroerte.

Klinische vraag

> Welke medicamenteuze behandelingen hebben een effect op de mortaliteit en/of op de morbiditeit bij een patiënt na een doorgemaakte beroerte?

P Patiënten na een doorgemaakte beroerte op basis van vaatlijden.
I Antitrombotische medicatie (Aspirine, Aspirine + Dipyridamol of Clopidogrel)
P Huisartsen.
0 Mortaliteit en morbiditeit.
H Eerstelijnsgezondheidszorg.

P Patiënten na een doorgemaakte beroerte op basis van VKF.
I Orale Anticoagulantia.
P Huisartsen.
0 Mortaliteit en morbiditeit.

H Eerstelijnsgezondheidszorg.

P Patiënten na een doorgemaakte beroerte.
I Antihypertensiva.
P Huisartsen.
0 Mortaliteit en morbiditeit.
H Eerstelijnsgezondheidszorg.

P Patiënten na een doorgemaakte beroerte.
I Statine.
P Huisartsen.
0 Mortaliteit en morbiditeit.
H Eerstelijnsgezondheidszorg.

Kernboodschap

Medicamenteuze secundaire preventie:

1 Antitrombotische medicatie

a) Lange termijnbehandeling met Antiaggregantia wordt aanbevolen bij patiënten die niet behandeld worden met Anticoagulantia. (GRADE 1A)
b) Er wordt aanbevolen te starten met ofwel combinatie Aspirine (80mg 1dd) en Dipyridamole (200mg 2dd vertraagde vrijstelling) ofwel Clopidogrel (75mg 1dd) in monotherapie. (GRADE 1B)
c) De combinatie van Aspirine en Clopidogrel wordt afgeraden. (GRADE 1A)
d) Indien Aspirine plus Dipyridamole niet wordt verdragen, kan Aspirine in monotherapie gegeven worden. (GRADE 1A)

2 Orale Anticoagulantia

a) Bij patiënten met niet-cardioëmbolische ischemische beroerte worden anticoagulantia niet aangeraden. (GRADE 1A)
b) Voor de behandeling van patiënten met ischemische beroerte en voorkamerfibrillatie wordt verwezen naar de richtlijn van voorkamerfibrillatie.

3 Antihypertensiva

Alle patiënten met een ischemische beroerte moeten bloeddrukverlagende therapie krijgen tenzij er contra-indicaties zijn. Er zou kunnen gestart worden met een ACE inhibitor of een Thiazide. (GRADE 1A)

4 Statines

Er wordt aanbevolen een Statine te starten, onafhankelijk van de cholesterol-waarde van de patiënt. (GRADE 1A)

Toelichting tot de aanbeveling

1a Bij patiënten met ischemische beroerte die niet behandeld worden met Anticoagulantia, moeten lange termijnbehandeling met Antiaggregantia worden voorgeschreven. Antiaggregantia verlagen significant het risico op belangrijke vasculaire events. Er is wel een kleine kans op bloedingen, maar de voordelen wegen op tegen de nadelen.

1b De combinatie van Aspirine en Dipyridamole verlaagt de kans op belangrijke vasculaire events in vergelijking met Aspirine alleen zonder het risico op bloeding te verhogen. Clopidogrel zou een gelijkaardig effect hebben als de combinatie van Aspirine en Dipyridamole. Clopidogrel in monotherapie zou een beter effect hebben dan Aspirine in monotherapie.
Hier dient te worden opgemerkt dat de aanbeveling gebaseerd is op een studie met een twijfelachtige methodologische kwaliteit en waarin Aspirine ondergedoseerd werd! Een nieuwe, methodologisch correcte studie is hier absoluut noodzakelijk. Indien nodig zal de aanbeveling worden aangepast.

1c De combinatie van Aspirine en Clopidogrel zou geen duidelijk verlaging van de kans op ernstige vasculaire events geven. Het geeft wel een duidelijke stijging van de kans op ernstige bloedingen.

1d Indien de combinatie Aspirine met Dipyridamole of Clopidogrel in monotherapie niet wordt verdragen, mag Aspirine in monotherapie worden gegeven.

2a Het is niet aangetoond dat Anticoagulantia effectiever zouden zijn in de secondaire preventie van vasculaire events ten opzichte van Antiaggregantia bij patiënten met niet-cardioëmbolische ischemische beroerte. Bovendien zouden Anticoagulantia meer bloedingen veroorzaken.

2b Voor de behandeling met orale Anticoagulantia van patiënten met ischemische beroerte en voorkamerfibrillatie wordt verwezen naar de richtlijn van voorkamerfibrillatie.

3 Het verlagen van de bloeddruk vermindert het risico op vasculaire events. Meer onderzoek zou moeten gedaan worden naar welk antihypertensivum de voorkeur krijgt. Verder onderzoek naar de streefwaarde van de bloeddruk is ook noodzakelijk.

4 Statines verlagen de kans op ischemische beroerte zonder dat de kans op haemorrhagische beroerte verhoogd. Ook hier is er verder onderzoek betreffende het type Statine, de dosis en de streefwaarde van cholesterol noodzakelijk.

Basis voor de aanbeveling

1 Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de Duodecim richtlijn[(1)], de SIGN richtlijn[(6)] en de NSF richtlijn[(5)].

Duodecim raadt aan om te starten met Aspirine en Dipyridamole of met Clopidogrel in monotherapie. Deze aanbeveling is gebaseerd op een cochrane review (2009) [(12)] en een RCT (2008) [(13)].

De richtlijn van NSF [(5)] raadt aan om te starten met Antiaggregantia obv een systematic review van 21 RCT's (2002) [(14)]. Dit zou het risico op belangrijke vasculaire events zoals beroerte, hartinfarct en vasculaire sterfte doen afnemen. Uit een systematic review van 10 RCT's (1996) [(15)] blijkt dat Aspirine het risico op ernstige vasculaire events verlaagt. Lage dosis Aspirine (75-150mg) zou even effectief zijn als een hoge dosis (300-1300mg) en zou minder kans op bloedingen geven [(14)]. Op basis van bovenstaande gegevens en aangezien in België een verpakking bestaat van 80mg wordt 80mg Aspirine aanbevolen. Meerdere systematic reviews en 1 cochrane review (2007-2009) [(12.16,17)], vonden dat Clopidogrel in monotherapie of Dipyridamole in combinatie met Aspirine effectiever zouden zijn dan Aspirine in monotherapie. De combinatie van Aspirine en Clopidogrel wordt afgeraden obv meerdere RCT's (2004, 2006) [(18.19)] waarbij de combinatie geen duidelijk voordeel gaf tov Aspirine of Clopidogrel in monotherapie. De combinatie zou ook meer bloedingen veroorzaken.

De richtlijn van SIGN baseert zich op een systematic review en een RCT (2006-2007) [(17.37)], waaruit blijkt dat de combinatie van Aspirine en Dipyridamole het risico op hartinfarct, beroerte en vasculaire sterfte significant doet dalen tov Aspirine in monotherapie. De combinatie van Clopidogrel en Aspirine wordt ook afgeraden obv dezelfde 2 grote RCT's [(18.19)] als de richtlijn van NSF [(5)]. Een RCT (2007) [(20)] vergeleek Aspirine (25mg) en Dipyridamole (200mg 2dd) met Clopidogrel (75mg) waarbij er geen verschil werd aangetoond in recidief beroerte.

Er dient te worden opgemerkt dat veel studies gaan over vasculaire risicopatiënten en vasculaire eindpunten en niet steeds over patiënten met een beroerte of een recidief beroerte als uitkomstmaat.

De transparantiefiche van BCFI [(11)] stelt de combinatie van Aspirine en Dipyridamole in vraag. De argumenten voor de combinatietherapie zouden gebaseerd zijn op studies met een te lage dosis Aspirine en een twijfelachtige methodologische kwaliteit.

Ook de auteurs van Minerva [21] uiten kritiek op de methodologie van de studies waarop bovenstaande richtlijnen zijn gebaseerd en zijn terughoudend tegenover een duidelijke meerwaarde van de combinatie Aspirine en Dipyridamole. De auteurs van Minerva [22] zijn het eens dat er geen verdere significante risicoreductie is door Aspirine aan Clopidogrel toe te voegen. Dit zou wel de kans op majeure bloedingen doen toenemen. Aspirine in een dosis van 75-150mg blijft volgens de auteurs van Minerva [23] de eerste keuze.
Verder onderzoek is noodzakelijk.

2 Deze aanbeveling is gebaseerd op zowel de richtlijn van SIGN [6] als op de richtlijn van NSF[5]. De NSF baseert zich op een cochrane review van 11 RCT's (2009) [24]. De richtlijn van de SIGN is gebaseerd op een systematic review (2006) [25] en een randomised controlled trial (2007) [26].
Dit wordt zowel in de transparantiefiche van BCFI [11] als in de richtlijn van NHG [4] bevestigd.
Voor de behandeling met orale anticoagulantia bij patiënten met voorkamerfibrillatie wordt verwezen naar de Duodecim richtlijn 'Indications for and implementation of anticoagulant therapy in atrial fibrillation'.

3 Deze aanbeveling is gebaseerd op zowel de Finse Duodecim richtlijn, de richtlijn van SIGN [6] als op de richtlijn van NSF[5].
De richtlijn van SIGN baseert zich op een systematic review (7RCT's) (2003) [27] waaruit bleek dat er een daling is van het aantal beroertes, hartinfarcten en totale vasculaire events door de bloeddruk te verlagen. Een studie (2002) [28] bekeek specifiek het effect van Perindopril (Ace-inh) en Indapamide (Thiazide). Uit deze studie bleek er een daling van het aantal beroertes en belangrijke vasculaire events te zijn in de groep met de combinatie van deze 2 medicamenten.
De richtlijn van NSF baseert zich op dezelfde systematic review (2003) [27] als SIGN en op een andere systematic review en meta analyse (2009) [29] .
Ook de richtlijn van NHG [4] raadt Antihypertensiva aan.
Ook de transparantiefiche van BCFI [11] raadt het gebruik van Antihypertensiva aan met een voorkeur voor de combinatie van een Ace-inhibitor met een Diureticum. Bloeddrukdaling verlaagt het risico op beroertes, hartinfarct en belangrijke vasculaire events, maar de totale en vasculaire mortaliteit daalt niet.
Verder onderzoek naar welk Antihypertensivum moet gestart worden en onderzoek naar de streefwaarde voor bloeddruk is noodzakelijk.

4 Deze aanbeveling is gebaseerd op de Finse duodecim richtlijn 'Cerebral infarction'[1], de richtlijn van NSF [5] en de richtlijn van SIGN [6].
De richtlijn van Duodecim baseert zich op een cochrane review van 8 studies (2009) [30].

De richtlijn van NSF baseert zich op een meta-analyse van 14 RCT'S (2005) [31], 2 meta-analyses van 4 RCT's (2008-2009) [32,33] en 1 cochrane review van 8 RCT's (2009) [30]. De richtlijn van SIGN baseert zich op 2 systematic reviews en een RCT (2004-2006) [34,35,36].

Ook de richtlijn van de NHG [4] raadt het gebruik van een statine aan.

Wel dient opgemerkt te worden dat de artikels niet altijd specifiek over beroertes gaan, maar over hart- en vaatziekten in het algemeen, zowel voor de populatie als de uitkomstmaten. De invloed op 'major coronary events' is veel groter dan op 'stroke recurrence'.

Verder onderzoek is noodzakelijk welk statine en in welke dosis zou moeten worden aanbevolen. Ook de streefwaarde van LDL cholesterol moet verder onderzocht worden.

Peer review proces

Opmerkingen na peer review werden mee opgenomen in deze richtlijn.

1) Antitrombotische medicatie:

Welke antitrombotica zouden jullie opstarten/vervangen?	*Seminariegroep 1*	*Seminariegroep 2*	*WGC*	*Solo arts.*
Aspirine 80mg stoppen, geen indicatie voor antitrombotica.	0	0	0	0
Enkel Aspirine 80mg 1dd geven, geen andere medicatie toevoegen.	8	8 (+2 met 3 antwoorden).	5	1
Aspirine 80mg 1dd verder geven en Clopidogrel 75mg 1dd toevoegen.	0	0	0	0
Aspirine 80mg 1dd verder geven en Dipyridamole 200mg vertraagde vrijstelling 2dd toevoegen.	2	2 met 3 antwoorden	0	0
Aspirine stoppen en Clopidogrel 75mg 1dd starten	0	1 (+2 met 3 antwoorden)	0	0
Aspirine stoppen en Warfarine opstarten volgens INR.	0	0	0	0

Uit bovenstaande tabel blijkt dat de meeste huisartsen en huisartsen in opleiding enkel Aspirine 80mg zouden geven als secundaire preventie.

Besluit: Uit de peer review blijkt dat artsen niet hetzelfde beleid voeren en niet eens zijn over de medicamenteuze secundaire preventie na beroerte. Voorlopig volgen we de richtlijnen van Duodecim[1], de NSF[5] en de SIGN[6]. Indien er bij een volgende update meer onderzoek beschikbaar is zal dit worden aangepast.

2) Orale Anticoagulantia

Voor de behandeling met orale Anticoagulantia bij patiënten met voorkamerfibrillatie wordt verwezen naar de Duodecim richtlijn 'Indications for and implementation of anticoagulant therapy in atrial fibrillation'.

3) Antihypertensiva

Stel dat deze patiënt nog geen antihypertensivum krijgt. Welk antihypertensivum zou je opstarten? (Geen co-morbiditeiten)	*Seminariegroep 1*	*Seminariegroep 2*	*WGC*	*Solo arts.*
Diureticum	4 (+1 met 2 antwoorden)	4 (+1 met 2 antwoorden)	5 (+1 met 2 antwoorden)	0
Ace-Inhibitor	3 (+1 met 2 antwoorden)	4 (+1 met 2 antwoorden)	1 met 2 antwoorden	1
Sartaan	0	0	0	0
Bèta-Blokker	2	0	0	0
Ca-Antagonist	0	1	0	0

Uit bovenstaande tabel zien we dat er ook over de keuze van een antihypertensivum verschillende meningen zijn.

Besluit:
Uit de peer review blijkt dat er verder onderzoek noodzakelijk is. Alle artsen zouden een antihypertensivum opstarten. Er blijven echter 2 belangrijke vragen: Welk Antihypertensivum moet worden opgestart? Welke bloeddrukwaarde moet worden nagestreefd?

4) Statines:

In welke gevallen zouden jullie een statine opstarten?	*Seminariegroep 1*	*Seminariegroep 2*	*WGC*	*Solo arts.*
Een statine heeft geen invloed op de secundaire preventie na CVA dus start ik dit niet op.	0	0	0	0
Ik start enkel een statine op bij een verhoogde cholesterolwaarde.	6	3	1 met 2 antwoorden	1
Ik start altijd een statine op, onafhankelijk van de cholesterolwaarde.	4	8	5 (+1 met 2 antwoorden)	0

Uit bovenstaande tabel blijkt dat iedereen het eens is dat een Statine een meerwaarde heeft in de secundaire preventie na beroerte. Er heerst nog discussie of dit ook nuttig is bij patiënten met een normale cholesterolwaarde.

Besluit:
De literatuur raadt aan om een Statine te starten onafhankelijk van de cholesterolwaarde. Uit de peer review blijkt dat een aantal artsen pas een Statine zal opstarten bij een verhoogde cholesterolwaarde. Ook hier is verder onderzoek noodzakelijk over welk statine en in welke dosis dit Statine zou moeten worden toegediend. Ook de streefwaarde van LDL-cholesterol moet verder onderzocht worden.

<u>Planning voor update</u>

Bij nieuwe belangrijke evidentie en driejaarlijks.

<u>Referenties</u>

De referenties zijn terug te vinden bij Referenties (zie onder).

<u>Lijst van auteurs en belangenvermengingen</u>

- Lenny Van den Durpel
- Delphine Guenter

Voor het maken van deze richtlijn werden er geen financiële compensaties voorzien. Er werd op geen enkele manier invloed uitgeoefend op de totstandkoming van de richtlijn.

Discussie

Tijdens het adapteren van de richtlijn bleek er in de literatuur nog heel wat discussie rond medicamenteuze secundaire preventie na beroerte. Ook het beleid van de artsen onderling en de aanbevelingen waren vaak verschillend. Het is duidelijk dat er nog verder onderzoek noodzakelijk zal zijn.

Rond de aanbeveling over het starten van Antiaggregantia bestaat er momenteel de grootste discussie. Zowel Duodecim[1], SIGN[6] als NSF[5] raden aan om zowel met Aspirine als Dipyridamole te starten na een doorgemaakte beroerte. Deze combinatietherapie wordt sterk in vraag gesteld, zowel door Minerva[38] als in de transparantiefiche van BCFI[11]. De aanbeveling is gebaseerd op studies[37] met een twijfelachtige methodologische kwaliteit en een te lage dosis Aspirine. Studies die de combinatie van Aspirine en Dipyridamol vergelijken met Aspirine in monotherapie in de huidige aangeraden dosis voor cardiovasculaire preventie (75-100 mg) ontbreken echter. Desondanks raden verschillende richtlijnen deze combinatie aan.
De combinatietherapie zou wel een daling van de vasculaire incidenten geven, maar geen daling van de totale vasculaire mortaliteit.
De combinatietherapie zou ook meer bijwerkingen met zich meebrengen.
Aanvankelijk kreeg deze aanbeveling GRADE 1A, maar door de bovenstaande argumenten wordt in deze richtlijn een GRADE 1B gegeven aan de aanbeveling.
Verder onderzoek is noodzakelijk.

De aanbeveling van zowel SIGN[6] als van NSF[5] rond antihypertensiva raadt aan om een antihypertensivum op te starten bij alle patiënten (tenzij er contra-indicaties bv. hypotensie zijn). Het starten van een antihypertensivum zou zowel bij patiënten met hypertensie als bij normotensieve patiënten een gunstig effect hebben. Deze aanbeveling is gebaseerd op verschillende studies[27]. Er zijn studies met als inclusie criterium patiënten met een verhoogde bloeddruk en studies waar er geen rekening werd gehouden met de bloeddruk. Uit de studies bleek dat in beide situaties een gunstig effect op de morbiditeit en mortaliteit na beroerte werd gezien na het opstarten van een antihypertensivum.
Er heerst nog onduidelijkheid over welk antihypertensivum de voorkeur krijgt. Er dient te worden opgemerkt dat dit vaak gebaseerd is op te weinig studies, patiënten en events voor de verschillende klassen van antihypertensiva. Momenteel wordt aangeraden om te starten met een Ace-inhibitor of een Thiazide. Beta-blokkers zouden minder goed zijn. Naar de andere type antihypertensiva is er te weinig onderzoek gedaan. Er moet ook rekening worden gehouden met eventuele co-morbiditeiten.
Verder onderzoek naar de streefwaarde voor bloeddruk is ook noodzakelijk.

Besluit

Na het doorlopen van het 'Adapte process'[2] en toetsing in zowel de peer groep als in eigen praktijk, werd er een mineure adaptatie doorgevoerd. De richtlijn van Duodecim[1] werd verder uitgewerkt en opgesplitst in meerdere aanbevelingen.

Na het doorlopen van de literatuur rond medicamenteuze secundaire preventie na beroerte bleek er hieromtrent nog veel discussie. De grootste discussie momenteel loopt rond welke Antiaggregantia de voorkeur krijgen. Uit het literatuur onderzoek leerde men ook dat er bloeddrukverlagende medicatie noodzakelijk is. Het is echter niet duidelijk welk Antihypertensivum de voorkeur krijgt en wat de streefwaarde voor bloeddruk is. Hetzelfde geldt voor de Statines. Het is duidelijk dat er een Statine moet gestart worden, maar het is nog niet duidelijk welk Statine en wat de streefwaarde voor cholesterol is.

Het is duidelijk dat er nog verder onderzoek noodzakelijk is. Voorlopig houden we ons bij bovenstaande aanbevelingen tot er nieuwe evidentie beschikbaar is. Bij nieuwe evidentie zal er een update van de richtlijn gebeuren.

Uit de peer review bleek dat er tussen de artsen onderling ook verschillen waren in beleid rond secundaire medicamenteuze preventie na beroerte. Dit kan deels verklaard worden door de tegenstrijdige literatuur, maar ook deels door gebrek aan bijscholing hierrond.

De toetsing in eigen praktijk verliep minder vlot dan verwacht. Er werden slechts enkele patiënten gevonden tijdens de audit. Hierdoor kan er geen representatief beeld worden gevormd voor de praktijk.

Na de bespreking tussen de praktijkopleider en de huisarts in opleiding werd er afgesproken om elke patiënt afzonderlijk te bekijken en samen met de patiënt afspraken te maken rond de secundaire preventie. Er zal gekeken worden naar co-morbiditeiten, contra-indicaties, de andere chronische medicatie, voorkeuren van de patiënt, levenskwaliteit en levensverwachting. Uiteraard zal de richtlijn zo goed mogelijk worden gevolgd en toegepast indien mogelijk.

Voor zowel jonge artsen als ervaren artsen zijn richtlijn zeer nuttig als houvast, maar vaak steunen richtlijnen op consensus door een tekort aan kwaliteitsvolle en relevante studies. Daarom is een continue update op basis van nieuw onderzoek noodzakelijk.

Referenties

1) Risto O. Roine. Cerebral infarction (ischaemic stroke). Duodecim Medical Publications Ltd 2014. Beschikbaar via: www.ebmpractice.net. Geraadpleegd 2015 januari.

2) Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M. Adaptatie Duodecim Richtlijnen Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. Versie 3. België: EBMPracticeNet; 2013.

3) AGREE II. Beschikbaar via: http://www.agreetrust.org/wpcontent/uploads/2013/06/AGREE_II_Dutch.pdf. Geraadpleegd op 2015 maart.

4) Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard: beroerte 2013. Beschikbaar via: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-beroerte#Begrippen. Geraadpleegd op 2015 maart 08.

5) National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Melbourne Australia. Beschikbaar via: http://strokefoundation.com.au/site/media/Clinical_Guidelines_Acute_Management_Recommendations_2010.pdf. Geraadpleegd op 2015 maart 08.

6) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with stroke or TIAI: Assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. Edinburgh: SIGN; 2008. (SIGN guideline 108). Beschikbaar via: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign108.pdf. Geraadpleegd op 2015 maart 08.

7) The Canadian Stroke Strategy. Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care (updated 2008). CMAJ 2008. Beschikbaar via: http://www.cmaj.ca/content/179/12/S1.full. Geraadpleegd op 2015 maart 08.

8) Stroke Foundation of New Zealand and New Zealand Guidelines Group. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Wellington: Stroke Foundation of New Zealand; 2010. Beschikbaar via: http://www.stroke.org.nz/resources/NZClinicalGuidelinesStrokeManagement2010ActiveContents.pdf. Geraadpleegd op 2015 maart 08.

9) Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke, 4th edition. London: Royal College of Physicians, 2012. Beschikbaar via: https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/stroke-guidelines. Geraadpleegd op 2015 maart 08.

10) BCFI Repertorium. Beschikbaar via www.bcfi.be.

11) BCFI transparantiefiche: Secundaire preventie van cerebrovasculaire preventie. Update van 2014 Maart. Beschikbaar via www.bcfi.be

12) Sudlow CL, Mason G, et al. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD001246. doi: 10.1002/14651858.CD001246.pub2. Review.

13) Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med 2008 Sep 18;359(12):1238-51.

14) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002 Jan 12;324(7329):71-86. Erratum in: BMJ 2002 Jan 19;324(7330):141

15) Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996 Feb;60(2):197-9.

16) Halkes PH, Gray LJ, et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Nov;79(11):1218-23.

17) De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD001820. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2007.

18) Diener HC, Bogousslavsky J, et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004 Jul 24-30;364(9431):331-7.

19) Bhatt DL, Fox KA, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006 Apr 20;354(16):1706-17.

20) Diener HC, Sacco R, Yusuf S; Steering Committee; PRoFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PRoFESS). Cerebrovasc Dis. 2007;23(5-6):368-80. Epub 2007 Feb 26. Erratum in: Cerebrovasc Dis. 2008;25(1-2):192.

21) Chevalier P. Dipyridamol en aspirine na CVA of TIA. Minerva 2009 volume 8 nr 5 (71-72).

22) Bogaert M. Aspirine toevoegen aan clopidogrel in secundaire preventie. Minerva 2005 Volume 4 Nr 5 (73-75).

23) Boland B. Anti-aggregantia in de preventie van CVA. Minerva 2003, volume 2 Nr 6 (89-93).

24) Sandercock PA, Gibson LM, Liu M. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD000248. doi: 10.1002/14651858.CD000248.pub2. Review.

25) Algra A, de Schryver EL, et al. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD001342. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD001342

26) ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2007 Feb;6(2):115-24.

27) Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a sustematic review. Stroke. 2003 Nov;34(11):2741-8. Epub 2003 Oct 23. Review.

28) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001 Sep 29;358(9287):1033-41. Erratum in: Lancet 2001 Nov 3;358(9292):1556. Lancet 2002 Jun 15;359(9323):2120

29) Lakhan SE, Sapko MT. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. Int Arch Med. 2009 Oct 20;2(1):30. doi: 10.1186/1755-7682-2-30.

30) Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD002091.

31) Baigent C, Keech A, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.

32) Vergouwen MD, de Haan RJ, et al. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. Stroke. 2008 Feb;39(2):497-502.

33) Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. Lancet Neurol. 2009 May;8(5):453-63.

34) Amarenco P, Labreuche J, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke. 2004 Dec;35(12):2902-9.

35) Bernard M Y Cheung, Ian J Lauder, et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. Br J Clin Pharmacol. 2004 May; 57(5): 640–651.

36) Amarenco P, Bogousslavsky J, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006 Aug 10;355(6):549-59.

37) ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, et al.. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006 May 20;367(9523):1665-73. Erratum in: Lancet. 2007 Jan 27;369(9558):274.

38) Chevalier P. Dipyridamol toevoegen aan aspirine na ischemisch CVA? Minerva 2006 Volume 5 Nr 7 (104 – 106).

Bijlage

Bijlage 1: Overzicht onderdelen AGREE II:

Domein 1: Onderwerp en doel:

1. Het doel van de richtlijn is specifiek beschreven.
2. De vraag/vragen die in de richtlijn aan de orde komt/komen, is/zijn specifiek beschreven.
3. De populatie (patiënten/algemene bevolking) waarop de richtlijn van toepassing is, is specifiek beschreven.

Domein 2: Betrokkenheid van belanghebbenden:

4. De leden van de werkgroep die de richtlijn heeft ontwikkeld komen uit alle relevante beroepsgroepen.
5. Het perspectief en de voorkeuren van de doelpopulatie (patiënten/algemene bevolking), zijn nagegaan.
6. De beoogde gebruikers van de richtlijn zijn duidelijk benoemd.

Domein 3: Methodologie:

7. Er zijn systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal.
8. De criteria voor het selecteren van het wetenschappelijk bewijsmateriaal zijn duidelijk beschreven.
9. De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs zijn beschreven.
10. De gebruikte methoden om de aanbevelingen op te stellen, zijn duidelijk beschreven.
11. Gezondheidswinst, bijwerkingen en risico's zijn overwogen bij het opstellen van de aanbevelingen.
12. Er bestaat een expliciet verband tussen de aanbevelingen en het onderliggende wetenschappelijke bewijsmateriaal.
13. De richtlijn is voor publicatie door externe experts beoordeeld.
14. Een procedure voor herziening van de richtlijn is vermeld.

Domein 4: Helderheid en presentatie:

15. De aanbevelingen zijn specifiek en ondubbelzinnig.
16. De verschillende beleidsopties zijn duidelijk vermeld.
17. De kernaanbevelingen zijn gemakkelijk te herkennen.

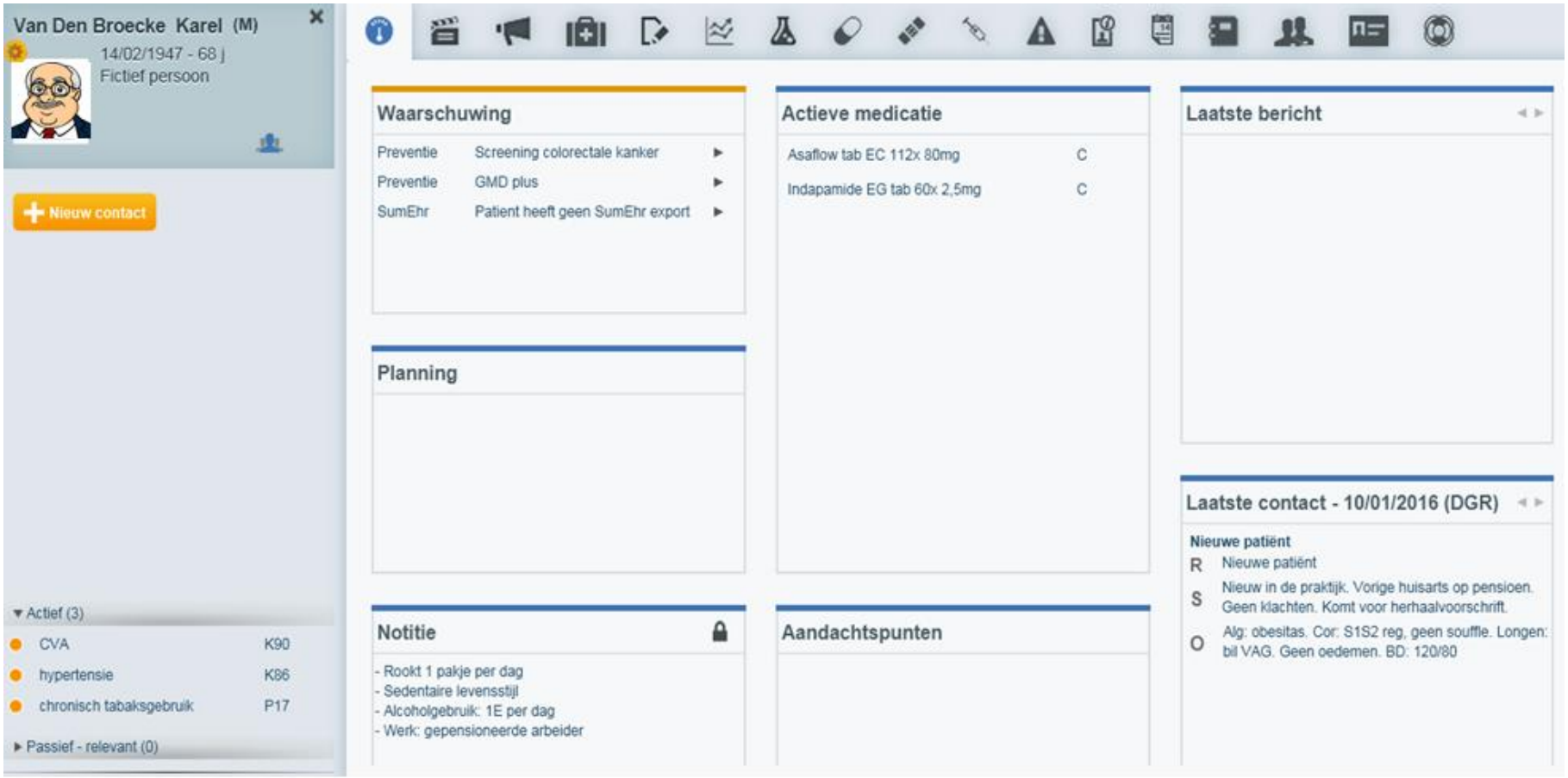
Domein 5: Toepassing:

18. De richtlijn beschrijft de bevorderende en belemmerende factoren bij het toepassen van de richtlijn.
19. De richtlijn geeft advies en hulpmiddelen voor toepassing van de aanbevelingen in de praktijk.
20. De mogelijke implicaties van het toepassen van de aanbevelingen voor de kosten en benodigde middelen zijn overwogen.
21. De richtlijn geeft criteria om te toetsen of de richtlijn wordt gevolgd.

Domein 6: Onafhankelijkheid van de opstellers:

22. De opvattingen van de financierende instantie hebben geen invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.
23. Conflicterende belangen van leden van de richtlijnwerkgroep zijn vastgelegd en besproken.

Bijlage 2: Casus en vragenlijst:



Vragenlijst:

(Meerdere antwoorden mogelijk. De antwoorden moeten een representatief beeld weergeven van de alledaagse praktijkvoering.)

1. Welke levensstijladviezen zou je met deze patiënt bespreken?
   Rookstop

- ◯ Rookstopadvies niet bespreken, patiënt is waarschijnlijk niet gemotiveerd en/of ik heb hier geen tijd voor.
- ◯ Rookstopadvies kort aankaarten zonder verdere afspraken hieromtrent.
- ◯ Zelf de patiënt begeleiden in het stoppen met roken.
- ◯ Verwijzing naar tabakoloog.

Meer lichaamsbeweging

- ◯ Het opdrijven van lichaamsbeweging komt niet aan bod in de bespreking van levensstijlaanpassingen.
- ◯ Meer lichaamsbeweging en de risicofactoren van een sedentaire levensstijl worden aangekaart zonder verdere afspraken hieromtrent.
- ◯ Concrete afspraken rond lichaamsbeweging worden besproken met de patiënt, bijvoorbeeld: 30 min fysieke activiteit, minstens 3x/week.
- ◯ Verwijzing naar kinésist of naar andere professionele begeleiding voor opdrijving van de lichamelijke activiteit.

Gewichtsreductie bij overgewicht

- ◯ Het overgewicht wordt niet besproken om de patiënt niet tegen de schenen te schoppen.
- ◯ Gezonde voeding wordt besproken zonder dieper in te gaan op gewichtsreductie.
- ◯ Je bespreekt het belang van gewichtsreductie en stelt concrete doelen voorop.
- ◯ Overgewicht en het belang van een gewichtsreductie wordt besproken en je verwijst de patiënt door naar diëtiste.

Dieetmaatregelen

- ◯ Het belang van gezonde voeding wordt kort besproken bij het gesprek rond gewichtsreductie.
- ◯ Je gaat hier zelf niet op in, maar stuurt patiënt door naar een diëtiste.
- ◯ Je bevraagt het eetpatroon van de patiënt en geeft concrete adviezen.

Welke dieetmaatregelen worden besproken met de patiënt?

.....

Alcoholinname reductie

- ◯ Alcoholinname van de patiënt en de eventuele nood aan reductie hiervan wordt niet besproken.
- ◯ Je raadt de inname van alcohol helemaal af.
- ◯ Je bespreekt met de patiënt dat alcoholinname best beperkt wordt tot 2-3E/dag voor vrouwen en 3-4E/dag voor mannen met minstens 2 alcoholvrije dagen per week.

Belemmerende factoren bij levensstijladviezen:

.....

2. Welke antitrombotica zouden jullie opstarten/vervangen?

- ◯ Aspirine 80mg stoppen, geen indicatie voor antitrombotica.
- ◯ Enkel Aspirine 80mg 1dd geven, geen andere medicatie toevoegen.

- ◯ Aspirine 80mg 1dd verder geven en Clopidogrel 75mg 1dd toevoegen.
- ◯ Aspirine 80mg 1dd verder geven en Dipyridamole 200mg vertraagde vrijstelling 2dd toevoegen.
- ◯ Aspirine stoppen en Clopidogrel 75mg 1dd starten.
- ◯ Aspirine stoppen en Warfarine opstarten volgens INR.

3. Stel dat deze patiënt nog geen antihypertensivum krijgt. Welk antihypertensivum zou je opstarten? (Geen co-morbiditeiten)

- ◯ Diureticum.
- ◯ ACE inhibitor.
- ◯ Sartaan.
- ◯ Bèta-blokker.
- ◯ Ca-antagonist.

4. In welke gevallen zouden jullie een statine opstarten?

- ◯ Een statine heeft geen invloed op de secundaire preventie na CVA dus start ik dit niet op.
- ◯ Ik start enkel een statine op bij een verhoogde cholesterolwaarde.
- ◯ Ik start altijd een statine op, onafhankelijk van de cholesterolwaarde.

Bedenkingen en/of opmerkingen:

.....

Bijlage 3: Eerste versie richtlijn niet-medicamenteuze secundaire preventie na beroerte:

Doelgroep voor de richtlijn

De richtlijn is bestemd voor de eerstelijnsgezondheidszorg in België.

Patiëntenpopulatie

Patiënten na een doorgemaakte beroerte.

Klinische vragen

Welke levensstijlaanpassingen hebben een effect op de mortaliteit en/of op de morbiditeit bij een patiënt na een doorgemaakte beroerte?

- Stoppen met roken
- Meer lichaamsbeweging
- Gewichtsreductie bij overgewicht
- Alcoholinname reductie
- Dieetmaatregelen

Kernboodschap

Niet-medicamenteuze secundaire preventie

1a Rookstop wordt aanbevolen aan alle rokende patiënten. (GRADE 1B)

1b Meer lichaamsbeweging wordt aanbevolen. (GRADE 1C)

1c Men moet trachten om bij overgewicht gewichtsreductie te bekomen. (GRADE 1C)

1d Alcoholreductie wordt aanbevolen. (GRADE 1C)

1e Een vet- en zoutarm dieet, rijk aan groenten en fruit wordt aanbevolen. (GRADE 1C)

Toelichting tot de aanbeveling

1a Roken is een sterke onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire gebeurtenissen en de algemene gezondheid, alle patiënten moeten hier bewust van gemaakt worden en rookstop moet geadviseerd worden. Men moet tevens steun en hulpmiddelen aanbieden om rookstop te vergemakkelijken.

In de eerstelijnsgezondheidszorg in België is het geven van rookstopadvies al goed geïmplementeerd. Er wordt zelfs gedeeltelijk terugbetaling door het RIZIV voorzien voor consultaties in kader van rookstopbegeleiding door de huisarts of erkend tabakoloog.

1b Lichamelijke activiteit blijkt het risico op een CVA te verminderen. Meer lichaamsbeweging moet aanbevolen worden. Hierbij moet de focus vooral liggen op activiteit van lage tot matige intensiteit, spierversterkende oefeningen en reductie van de sedentaire levensstijl.

1c Obesitas blijkt geassocieerd te worden met een verhoogd risico op CVA en er wordt gesuggereerd dat een gewichtsafname dit zou kunnen reduceren.

1d Er wordt aanbevolen om overmatige alcoholinname te vermijden. Beperkte alcoholinname zou een protectief effect kunnen hebben. De huidige aanbeveling stelt dat alcoholinname beperkt zou moeten worden tot 2 à 3 eenheden/dag voor vrouwen en 3 à 4 eenheden/dag voor mannen met minstens 2 alcoholvrije dagen per week.

1e Een vet- en zoutarm dieet, rijk aan groenten en fruit wordt aanbevolen. Het is aangetoond dat dagelijks gebruik van groenten en fruit het risico van een CVA vermindert. Reductie van de zoutinname is vooral bij patiënten met hypertensie aangewezen, gezien het gunstige effect op de bloeddruk. Verder wordt aan alle patiënten een vetarm dieet aangeraden met minder inname van het totaal aantal vetten en in het bijzonder de verzadigde vetzuren om reductie van het cardiovasculair risico te bekomen.

Basis voor de aanbeveling

1a Deze aanbeveling is gebaseerd op de richtlijn van het Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) uit 2008 en de National Stroke Foundation (NSF) van Australië uit 2010. De richtlijn van SIGN baseerde zich op 2 prospectieve studies (1995 en 2004) , een meta-analyse (1997) en een verklaring voor professionele hulpverleners van de American Heart Association. Deze studies onderzochten vooral de primaire preventie en daarnaast bestond de onderzoekspopulatie in 2 studies enkel uit mannen.

NSF steunt op evidentie uit 1 meta-analyse (1989), een systematische review (2003), een review (2004), een 4 prospectieve studies (1992,1995 en 2003) waarvan 3 studies specifiek over hemorraghische beroerte en dus niet toepasselijk voor deze richtlijn. In de NSF richtlijn bestudeerden meerdere systematische reviews de therapeutische opties bij rookstop, dit valt echter niet onder het bestek van deze richtlijn.

Aanvullende informatie werd gehaald uit de BCFI Transparantiefiche: Secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten (update van maart 2010) en uit de meta-analyse van 25 cohorte studies (N=503 905) van Mons U, et al., waarin aangetoond wordt dat roken een sterke onafhankelijke risicofactor is voor cardiovasculaire events en mortaliteit. Bovendien wordt vastgesteld dat ook op oudere leeftijd rookstop nog steeds gunstig is voor het reduceren van dit verhoogde risico.

1b De evidentie is voornamelijk gebaseerd op de richtlijnen van SIGN en NSF. SIGN haalde zijn evidentie uit een meta-analyse van observationele data (2004), 2 systematische reviews (2003 en 2005), 3 RCT (2004 en 2005), een gerandomiseerde studie (2007) en een kleine observationele studie (2003). De populatiegrootte N was in 2 van de RCT's heel klein, namelijk N=12 en N=25.

De NSF richtlijn baseerde zich op 4 meta-analyses van cohorte studies (2002, 2003, 2004 en 2006), 1 systematische review van de Cochrane Database (2006), een gerandomiseerde studie (2007) en 2 aanbevelingen van de Australische overheid.

In het literatuuronderzoek werd een recente systematische review (2015) gevonden, die 5 studies includeerde. Hiervan maakten 4 studies deel uit van gecombineerde levensstijlinterventies. Hierdoor was de heterogeniteit van de studies dan ook significant en verder was er in de verschillende studies eveneens kans op bias. Deze

studie kan geen conclusies trekken rond de effectiviteit van self-management programma's voor het opdrijven van lichamelijk activiteit.
In de meta-epidemiologische studie van Naci et al. werd het effect van fysieke training vergeleken met het effect van geneesmiddelen op de mortaliteit. Er werden in totaal 16 meta-analyses (4 over fysieke training en 12 over medicatie) en 3 recente studies over fysieke activiteit geïncludeerd. Zo komt men op een totaal van 305 RCT's met 339 274 participanten. Hiervan onderzochten 57 studies het effect van beweging op mortaliteit met 14 716 deelnemers. Er wordt gesuggereerd dat fysieke training en medicamenteuze interventies een gelijklopend effect zouden hebben op het vlak van mortaliteit bij rehabilitatie na een CVA. Zowel door de auteurs zelf als door de auteurs van Minerva EBM wordt erop gewezen dat het suggesties blijven gezien het beperkt aantal studies.
Aanvullende informatie door een verklaring van de 'American Heart Association/American Stroke Association' toonde het belang van opdrijving van de fysieke activiteit met nadruk op aerobische activiteit van laag tot matige intensiteit, spierversterkende oefeningen en reductie van de sedentaire levensstijl in de secundaire preventie van CVA.

In de BCFI Transparantiefiche concludeert men ook dat lichamelijke activiteit het risico van een CVA blijkt te verminderen en dat gebrek aan lichaamsbeweging het risico van een CVA zou verdubbelen.

1c De basis van de aanbeveling komt uit de SIGN richtlijn. Deze baseerde zich op een systematische review van RCT's die het effect van gewichtsreductie op de bloeddruk bestudeerde. De studiepopulatie in de besproken trials waren klein en de studies hadden niet genoeg power om conclusies te maken rond harde eindpunten, zoals mortatiteit en morbiditeit.

In de systematische review van de Cochrane Database door Curioni C, et al. werd een literatuuronderzoek naar RCT's uitgevoerd, maar men kon geen enkele studie includeren. Men concludeert dan ook dat er geen sterke wetenschappelijke onderbouwing is voor de hypothese dat obesitas geassocieerd blijkt te worden met een verhoogd risico op CVA en er gesuggereerd wordt dat gewichtsafname een reductie van dit risico zou kunnen geven. Deze systematische review identificeerde vooral de nood aan goede studies om de effecten van gewichtsreductie bij obesitas op het voorkomen van CVA na te gaan.

1d De aanbeveling is vooral gebaseerd op de richtlijnen van SIGN (2008) en NSF (2010). De SIGN richtlijn baseerde zich op 2 rapporten van de overheid over alcoholmisbruik en verantwoordelijk drinken. NSF steunt op evidentie uit een meta-analyse (2003) en een nationale richtlijn (2009). De geadviseerde alcoholinname is dus eerder consensus.

Recent literatuuronderzoek toonde 2 meta-analyses van prospectieve studies. In de meta-analyse van Zhang C, et al. includeerde men 27 prospectieve studies met in totaal 1 425 513 deelnemers. In de meta-analyse van Patra J, et al. identificeerde men 17 cohorte studies en 9 case control studies. In de cohorte studies varieerde de populatiegrootte van 1 621 tot 107 137 en in de case control studies van 82 tot 677. In beide studies concludeert men dat weinig alcoholinname geassocieerd is met een verminderd risico op een CVA (morbiditeit en mortaliteit) en dat zwaar alcoholgebruik geassocieerd is met een verhoogd risico. De associatie tussen alcohol en beroerte mortaliteit en morbiditeit heeft een J-vorm, wat een protectief effect van beperkte alcoholinname impliceert.

In de Transparantiefiche van BCFI sluit men zich aan bij bovenstaande bevindingen. Langdurig gebruik van meer dan vier glazen alcohol per dag zou het risico van een hersenbloeding en een subarachnoïdale bloeding in diverse populaties kunnen verhogen. Er is onvoldoende bewijs dat recent alcoholgebruik het risico van een herseninfarct of –bloeding zou verhogen. Het is echter mogelijk dat beperkt alcoholgebruik protectief werkt.

1e De evidentie voor deze aanbeveling komt voornamelijk uit de SIGN en NSF richtlijnen. SIGN baseerde zich op 2 Cochrane reviews (2004), een meta-analyse van RCT's en een meta-analyse van cohorte studies (2005). De NSF haalt zijn evidentie uit diezelfde studies en daarbovenop nog uit een meta-analyse (2006), een cohorte studie, 2 RCT's, een systematische review van de Cochrane Database en een clinical trial. In 2 van de studies werd echter het effect op myocard infarct bestudeerd en in 3 andere studies de effecten van zoutinname op hypertensie.

Een consensus van 'Food Standars Agency' uit het Verenigd Koninkrijk zet de limiet van zoutinname op een maximum van 6 gram per dag.

Bij de zoektocht naar nieuwe evidentie kan men twee systematische reviews van Rees K, et al. en van Kontogianni MD, et al. identificeren. De literatuurstudie van de systematische review van Rees K, et al. identificeerde 11 RCT's met in totaal 52 044 gerandomiseerde deelnemers. De studies waren echter heel heterogeen wat betreft karakteristieken van de deelnemers, toegepaste dieetmaatregelen en follow-up periodes. De systematische review van Kontogianni MD, et al. (N= 195 875) includeerde niet enkel RCT's, maar eveneens observationele studies. Deze beide systematische reviews tonen een beperkt maar gunstig effect van een mediterraans dieet op cardiovasculaire risicofactoren.

Peer review proces

Opmerkingen na peer review werden mee opgenomen in deze richtlijn.

Planning voor update

Bij nieuwe belangrijke evidentie en driejaarlijks.

Referenties

Zie bij de titel 'Referenties' onderaan.

Lijst van auteurs en belangenvermengingen

- Lenny Van den Durpel
- Delphine Guenter

Voor het maken van deze richtlijn werden er geen financiële compensaties voorzien. Er werd op geen enkele manier invloed uitgeoefend op de totstandkoming van de richtlijn.

Bijlage 4: Aanbevelingen uit de richtlijn van SIGN [6]:

A	**Low-dose aspirin** *(75 mg daily)* **and dipyridamole** *(200 mg modified release twice daily)* **should be prescribed after ischaemic stroke or TIA for secondary prevention of vascular events.**
B	**Dose titration of dipyridamole may help to reduce the incidence of headache.**
A	**Clopidogrel** *(75mg daily)* **monotherapy should be considered as an alternative to combination aspirin and dipyridamole after ischaemic stroke or TIA for secondary prevention of vascular events.**
☑	Patients with a documented aspirin hypersensitivity should receive treatment with clopidogrel monotherapy.
☑	Patients unable to tolerate aspirin and dipyridamole combination therapy or clopidogrel monotherapy should receive treatment with aspirin or dipyridamole monotherapy.
A	**The combination of aspirin and clopidogrel is not recommended for long term secondary prevention of ischaemic stroke or TIA.**
A	**A statin should be prescribed to patients who have had an ischaemic stroke, irrespective of cholesterol level.**
A	**Atorvastatin** *(80 mg)* **should be considered for patients with TIA or ischaemic stroke.**
A	**Other statins** *(such as simvastatin 40 mg)* **may also be considered as they reduce the risk of major vascular events.**
A	**Statin therapy for prevention of further vascular events post-haemorrhagic stroke is not recommended routinely unless the risk of further vascular events outweighs the risk of further haemorrhage.**
A	**Anticoagulation is not recommended for preventing recurrent stroke in patients with non-cardioembolic ischaemic stroke.**
A	**All patients with a previous stroke or TIA should be considered for treatment with an ACE inhibitor** *(for example, perindopril)* **and thiazide** *(for example, indapamide)* **regardless of blood pressure, unless contraindicated.**
D	**Patients with hypertension should be treated to < 140/85 mm Hg** *(< 130/80 mm Hg for patients with diabetes).*

Bijlage 5: Aanbevelingen uit de richtlijn van NSF [5]:

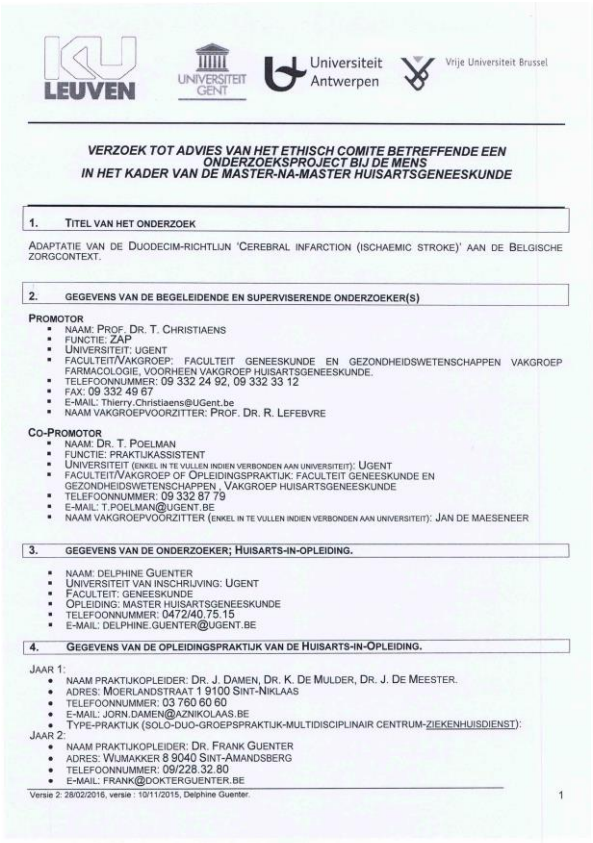
5.3 Blood pressure lowering		Grade
a)	All stroke and TIA patients, whether normotensive or hypertensive, should receive blood pressure lowering therapy, unless contraindicated by symptomatic hypotension.	A [399]
b)	New blood pressure lowering therapy should commence before discharge for those with stroke or TIA, or soon after TIA if the patient is not admitted.	B [402, 403]

5.4 Antiplatelet therapy		Grade
a)	Long-term antiplatelet therapy should be prescribed to all people with ischaemic stroke or TIA who are not prescribed anticoagulation therapy.	A [404]
b)	Low-dose aspirin and modified release dipyridamole or clopidogrel alone should be prescribed to all people with ischaemic stroke or TIA, taking into consideration patient co-morbidities.	A [411]
c)	Aspirin alone can be used, particularly in people who do not tolerate aspirin plus dipyridamole or clopidogrel.	A [404]
d)	The combination of aspirin plus clopidogrel is NOT recommended for the secondary prevention of cerebrovascular disease in people who do not have acute coronary disease or recent coronary stent.	A [412, 413]

5.5 Anticoagulation therapy		Grade
a)	Anticoagulation therapy for secondary prevention for people with ischaemic stroke or TIA from presumed arterial origin should NOT be routinely used.	A [415]
b)	Anticoagulation therapy for long-term secondary prevention should be used in people with ischaemic stroke or TIA who have atrial fibrillation or cardioembolic stroke.	A [416, 417]
c)	In stroke patients, the decision to begin anticoagulation therapy can be delayed for up to two weeks but should be made prior to discharge.	C [389]
d)	In patients with TIA, anticoagulation therapy should begin once CT or MRI has excluded intracranial haemorrhage as the cause of the current event.	GPP

5.6 Cholesterol lowering		Grade
a)	Therapy with a statin should be used for all patients with ischaemic stroke or TIA.	A [430, 431]
b)	Statins should NOT be used routinely for haemorrhagic stroke.	B [430, 431]

Bijlage 6: Goedgekeurd protocol:



KU LEUVEN — UNIVERSITEIT GENT — Universiteit Antwerpen — Vrije Universiteit Brussel

VERZOEK TOT ADVIES VAN HET ETHISCH COMITE BETREFFENDE EEN ONDERZOEKSPROJECT BIJ DE MENS IN HET KADER VAN DE MASTER-NA-MASTER HUISARTSGENEESKUNDE

1. TITEL VAN HET ONDERZOEK

ADAPTATIE VAN DE DUODECIM-RICHTLIJN 'CEREBRAL INFARCTION (ISCHAEMIC STROKE)' AAN DE BELGISCHE ZORGCONTEXT.

2. GEGEVENS VAN DE BEGELEIDENDE EN SUPERVISERENDE ONDERZOEKER(S)

PROMOTOR
- NAAM: PROF. DR. T. CHRISTIAENS
- FUNCTIE: ZAP
- UNIVERSITEIT: UGENT
- FACULTEIT/VAKGROEP: FACULTEIT GENEESKUNDE EN GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN VAKGROEP FARMACOLOGIE, VOORHEEN VAKGROEP HUISARTSGENEESKUNDE.
- TELEFOONNUMMER: 09 332 24 92, 09 332 33 12
- FAX: 09 332 49 67
- E-MAIL: Thierry.Christiaens@UGent.be
- NAAM VAKGROEPVOORZITTER: PROF. DR. R. LEFEBVRE

CO-PROMOTOR
- NAAM: DR. T. POELMAN
- FUNCTIE: PRAKTIJKASSISTENT
- UNIVERSITEIT (ENKEL IN TE VULLEN INDIEN VERBONDEN AAN UNIVERSITEIT): UGENT
- FACULTEIT/VAKGROEP OF OPLEIDINGSPRAKTIJK: FACULTEIT GENEESKUNDE EN GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN , VAKGROEP HUISARTSGENEESKUNDE
- TELEFOONNUMMER: 09 332 87 79
- E-MAIL: T.POELMAN@UGENT.BE
- NAAM VAKGROEPVOORZITTER (ENKEL IN TE VULLEN INDIEN VERBONDEN AAN UNIVERSITEIT): JAN DE MAESENEER

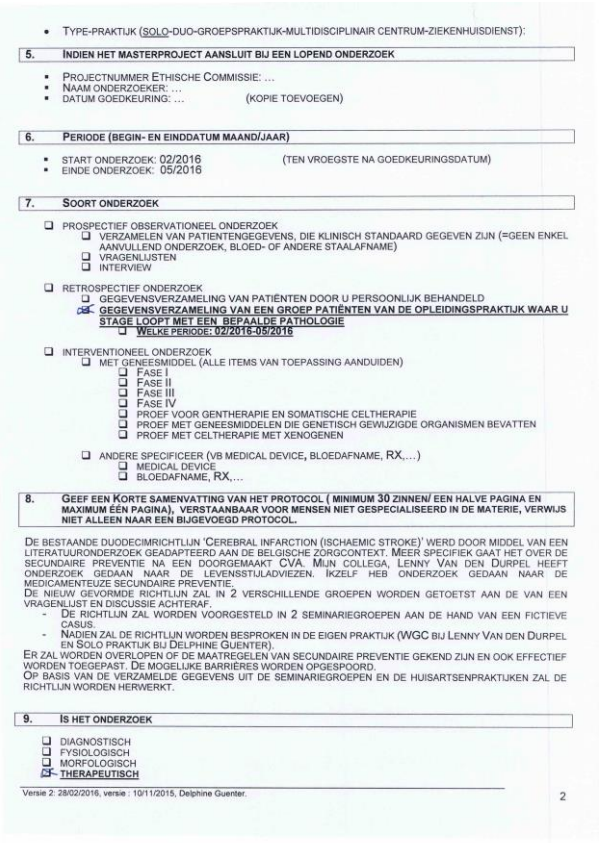
3. GEGEVENS VAN DE ONDERZOEKER; HUISARTS-IN-OPLEIDING.

- NAAM: DELPHINE GUENTER
- UNIVERSITEIT VAN INSCHRIJVING: UGENT
- FACULTEIT: GENEESKUNDE
- OPLEIDING: MASTER HUISARTSGENEESKUNDE
- TELEFOONNUMMER: 0472/40.75.15
- E-MAIL: DELPHINE.GUENTER@UGENT.BE

4. GEGEVENS VAN DE OPLEIDINGSPRAKTIJK VAN DE HUISARTS-IN-OPLEIDING.

JAAR 1:
- NAAM PRAKTIJKOPLEIDER: DR. J. DAMEN, DR. K. DE MULDER, DR. J. DE MEESTER.
- ADRES: MOERLANDSTRAAT 1 9100 SINT-NIKLAAS
- TELEFOONNUMMER: 03 760 60 60
- E-MAIL: JORN.DAMEN@AZNIKOLAAS.BE
- TYPE-PRAKTIJK (SOLO-DUO-GROEPSPRAKTIJK-MULTIDISCIPLINAIR CENTRUM-ZIEKENHUISDIENST):

JAAR 2:
- NAAM PRAKTIJKOPLEIDER: DR. FRANK GUENTER
- ADRES: WIJMAKKER 8 9040 SINT-AMANDSBERG
- TELEFOONNUMMER: 09/228.32.80
- E-MAIL: FRANK@DOKTERGUENTER.BE



- TYPE-PRAKTIJK (SOLO-DUO-GROEPSPRAKTIJK-MULTIDISCIPLINAIR CENTRUM-ZIEKENHUISDIENST):

5. INDIEN HET MASTERPROJECT AANSLUIT BIJ EEN LOPEND ONDERZOEK

- PROJECTNUMMER ETHISCHE COMMISSIE: …
- NAAM ONDERZOEKER: …
- DATUM GOEDKEURING: … (KOPIE TOEVOEGEN)

6. PERIODE (BEGIN- EN EINDDATUM MAAND/JAAR)

- START ONDERZOEK: 02/2016 (TEN VROEGSTE NA GOEDKEURINGSDATUM)
- EINDE ONDERZOEK: 05/2016

7. SOORT ONDERZOEK

☐ PROSPECTIEF OBSERVATIONEEL ONDERZOEK
- ☐ VERZAMELEN VAN PATIENTENGEGEVENS, DIE KLINISCH STANDAARD GEGEVEN ZIJN (=GEEN ENKEL AANVULLEND ONDERZOEK, BLOED- OF ANDERE STAALAFNAME)
- ☐ VRAGENLIJSTEN
- ☐ INTERVIEW

☐ RETROSPECTIEF ONDERZOEK
- ☐ GEGEVENSVERZAMELING VAN PATIËNTEN DOOR U PERSOONLIJK BEHANDELD
- ☑ **GEGEVENSVERZAMELING VAN EEN GROEP PATIËNTEN VAN DE OPLEIDINGSPRAKTIJK WAAR U STAGE LOOPT MET EEN BEPAALDE PATHOLOGIE**
- ☐ **WELKE PERIODE: 02/2016-05/2016**

☐ INTERVENTIONEEL ONDERZOEK
- ☐ MET GENEESMIDDEL (ALLE ITEMS VAN TOEPASSING AANDUIDEN)
  - ☐ FASE I
  - ☐ FASE II
  - ☐ FASE III
  - ☐ FASE IV
  - ☐ PROEF VOOR GENTHERAPIE EN SOMATISCHE CELTHERAPIE
  - ☐ PROEF MET GENEESMIDDELEN DIE GENETISCH GEWIJZIGDE ORGANISMEN BEVATTEN
  - ☐ PROEF MET CELTHERAPIE MET XENOGENEN
- ☐ ANDERE SPECIFICEER (VB MEDICAL DEVICE, BLOEDAFNAME, RX,…)
  - ☐ MEDICAL DEVICE
  - ☐ BLOEDAFNAME, RX,…

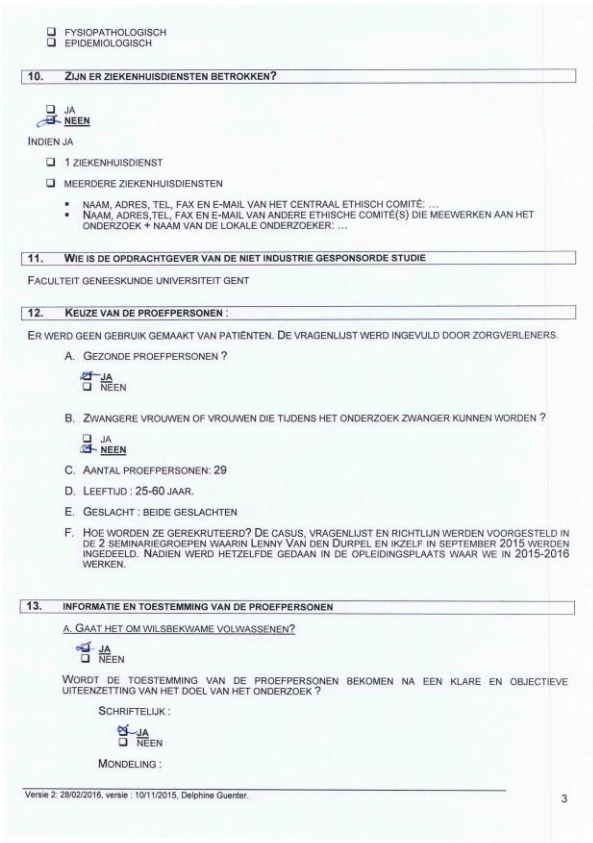
8. GEEF EEN KORTE SAMENVATTING VAN HET PROTOCOL (MINIMUM 30 ZINNEN/ EEN HALVE PAGINA EN MAXIMUM ÉÉN PAGINA), VERSTAANBAAR VOOR MENSEN NIET GESPECIALISEERD IN DE MATERIE, VERWIJS NIET ALLEEN NAAR EEN BIJGEVOEGD PROTOCOL.

DE BESTAANDE DUODECIMRICHTLIJN 'CEREBRAL INFARCTION (ISCHAEMIC STROKE)' WERD DOOR MIDDEL VAN EEN LITERATUURONDERZOEK GEADAPTEERD AAN DE BELGISCHE ZORGCONTEXT. MEER SPECIFIEK GAAT HET OVER DE SECUNDAIRE PREVENTIE NA EEN DOORGEMAAKT CVA. MIJN COLLEGA, LENNY VAN DEN DURPEL HEEFT ONDERZOEK GEDAAN NAAR DE LEVENSSTIJLADVIEZEN. IKZELF HEB ONDERZOEK GEDAAN NAAR DE MEDICAMENTEUZE SECUNDAIRE PREVENTIE.
DE NIEUW GEVORMDE RICHTLIJN ZAL IN 2 VERSCHILLENDE GROEPEN WORDEN GETOETST AAN DE VAN EEN VRAGENLIJST EN DISCUSSIE ACHTERAF.
- DE RICHTLIJN ZAL WORDEN VOORGESTELD IN 2 SEMINARIEGROEPEN AAN DE HAND VAN EEN FICTIEVE CASUS.
- NADIEN ZAL DE RICHTLIJN WORDEN BESPROKEN IN DE EIGEN PRAKTIJK (WGC BIJ LENNY VAN DEN DURPEL EN SOLO PRAKTIJK BIJ DELPHINE GUENTER).

ER ZAL WORDEN OVERLOPEN OF DE MAATREGELEN VAN SECUNDAIRE PREVENTIE GEKEND ZIJN EN OOK EFFECTIEF WORDEN TOEGEPAST. DE MOGELIJKE BARRIÈRES WORDEN OPGESPOORD.
OP BASIS VAN DE VERZAMELDE GEGEVENS UIT DE SEMINARIEGROEPEN EN DE HUISARTSENPRAKTIJKEN ZAL DE RICHTLIJN WORDEN HERWERKT.

9. IS HET ONDERZOEK

☐ DIAGNOSTISCH
☐ FYSIOLOGISCH
☐ MORFOLOGISCH
☑ **THERAPEUTISCH**



☐ FYSIOPATHOLOGISCH
☐ EPIDEMIOLOGISCH

10. ZIJN ER ZIEKENHUISDIENSTEN BETROKKEN?

☐ JA
☑ **NEEN**

INDIEN JA

☐ 1 ZIEKENHUISDIENST

☐ MEERDERE ZIEKENHUISDIENSTEN
- NAAM, ADRES, TEL, FAX EN E-MAIL VAN HET CENTRAAL ETHISCH COMITÉ: …
- NAAM, ADRES,TEL, FAX EN E-MAIL VAN ANDERE ETHISCHE COMITÉ(S) DIE MEEWERKEN AAN HET ONDERZOEK + NAAM VAN DE LOKALE ONDERZOEKER: …

11. WIE IS DE OPDRACHTGEVER VAN DE NIET INDUSTRIE GESPONSORDE STUDIE

FACULTEIT GENEESKUNDE UNIVERSITEIT GENT

12. KEUZE VAN DE PROEFPERSONEN :

ER WERD GEEN GEBRUIK GEMAAKT VAN PATIËNTEN. DE VRAGENLIJST WERD INGEVULD DOOR ZORGVERLENERS.

A. GEZONDE PROEFPERSONEN ?

☑ JA
☐ NEEN

B. ZWANGERE VROUWEN OF VROUWEN DIE TIJDENS HET ONDERZOEK ZWANGER KUNNEN WORDEN ?

☐ JA
☑ **NEEN**

C. AANTAL PROEFPERSONEN: 29

D. LEEFTIJD : 25-60 JAAR.

E. GESLACHT : BEIDE GESLACHTEN

F. HOE WORDEN ZE GEREKRUTEERD? DE CASUS, VRAGENLIJST EN RICHTLIJN WERDEN VOORGESTELD IN DE 2 SEMINARIEGROEPEN WAARIN LENNY VAN DEN DURPEL EN IKZELF IN SEPTEMBER 2015 WERDEN INGEDEELD. NADIEN WERD HETZELFDE GEDAAN IN DE OPLEIDINGSPLAATS WAAR WE IN 2015-2016 WERKEN.

13. INFORMATIE EN TOESTEMMING VAN DE PROEFPERSONEN

A. GAAT HET OM WILSBEKWAME VOLWASSENEN?

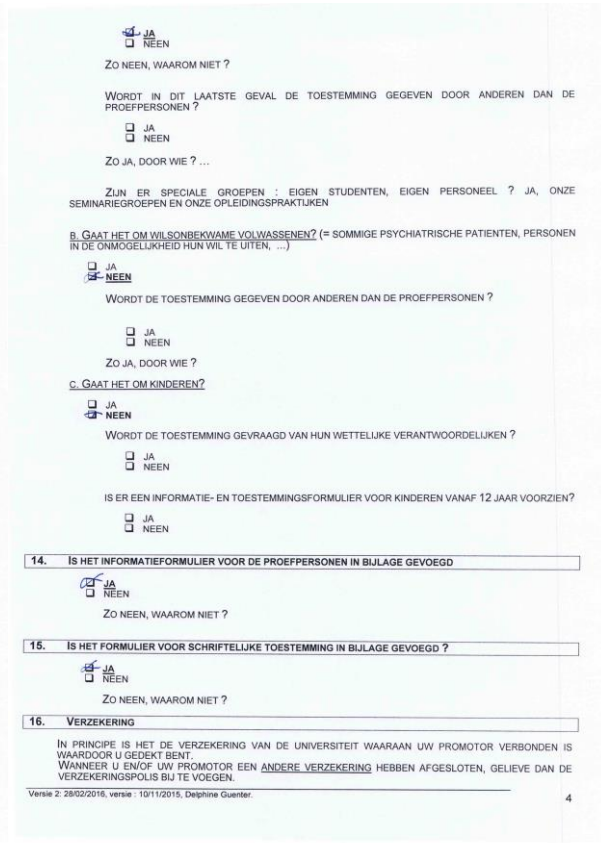
☑ JA
☐ NEEN

WORDT DE TOESTEMMING VAN DE PROEFPERSONEN BEKOMEN NA EEN KLARE EN OBJECTIEVE UITEENZETTING VAN HET DOEL VAN HET ONDERZOEK ?

SCHRIFTELIJK :

☑ JA
☐ NEEN

MONDELING :



☑ JA
☐ NEEN

ZO NEEN, WAAROM NIET ?

WORDT IN DIT LAATSTE GEVAL DE TOESTEMMING GEGEVEN DOOR ANDEREN DAN DE PROEFPERSONEN ?

☐ JA
☐ NEEN

ZO JA, DOOR WIE ? …

ZIJN ER SPECIALE GROEPEN : EIGEN STUDENTEN, EIGEN PERSONEEL ? JA, ONZE SEMINARIEGROEPEN EN ONZE OPLEIDINGSPRAKTIJKEN

B. GAAT HET OM WILSONBEKWAME VOLWASSENEN? (= SOMMIGE PSYCHIATRISCHE PATIENTEN, PERSONEN IN DE ONMOGELIJKHEID HUN WIL TE UITEN, …)

☐ JA
☑ **NEEN**

WORDT DE TOESTEMMING GEGEVEN DOOR ANDEREN DAN DE PROEFPERSONEN ?

☐ JA
☐ NEEN

ZO JA, DOOR WIE ?

C. GAAT HET OM KINDEREN?

☐ JA
☑ **NEEN**

WORDT DE TOESTEMMING GEVRAAGD VAN HUN WETTELIJKE VERANTWOORDELIJKEN ?

☐ JA
☐ NEEN

IS ER EEN INFORMATIE- EN TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR KINDEREN VANAF 12 JAAR VOORZIEN?

☐ JA
☐ NEEN

14. IS HET INFORMATIEFORMULIER VOOR DE PROEFPERSONEN IN BIJLAGE GEVOEGD

☑ JA
☐ NEEN

ZO NEEN, WAAROM NIET ?

15. IS HET FORMULIER VOOR SCHRIFTELIJKE TOESTEMMING IN BIJLAGE GEVOEGD ?

☑ JA
☐ NEEN

ZO NEEN, WAAROM NIET ?

16. VERZEKERING

IN PRINCIPE IS HET DE VERZEKERING VAN DE UNIVERSITEIT WAARAAN UW PROMOTOR VERBONDEN IS WAARDOOR U GEDEKT BENT.
WANNEER U EN/OF UW PROMOTOR EEN ANDERE VERZEKERING HEBBEN AFGESLOTEN, GELIEVE DAN DE VERZEKERINGSPOLIS BIJ TE VOEGEN.

17. WERD EEN ANALOOG ONDERZOEK REEDS ELDERS UITGEVOERD, HETZIJ IN ZIJN GEHEEL, HETZIJ GEDEELTELIJK ?

NEE
ZO JA, WAAR ? WAT WAS HET RESULTAAT ? WAAROM WORDT HET IN DEZE STUDIE HERNOMEN ?

18. WANNEER VERWACHT MEN VOORDEEL VOOR DE DEELNEMER

A. HEEFT HET EXPERIMENT EEN DIAGNOSTISCH OF THERAPEUTISCH DOEL DAT ONMIDDELLIJK VOORDEEL AAN DE ONDERZOCHTE ZAL BRENGEN ?

☐ JA
☑ **NEEN**

B. MAAKT HET EXPERIMENT DEEL UIT VAN EEN DIAGNOSTISCH EN THERAPEUTISCH PLAN WAARVAN MEN MAG VERWACHTEN DAT DE RESULTATEN BINNEN AFZIENBARE TIJD VOOR ANDERE ZIEKEN NUTTIG ZULLEN ZIJN ?

☐ JA
☑ **NEEN**

C. MAAKT HET EXPERIMENT DEEL UIT VAN EEN GEHEEL VAN ONDERZOEKEN WAARVAN HET DIAGNOSTISCH OF THERAPEUTISCH BELANG NIET ONMIDDELLIJK DUIDELIJK IS, MAAR WAARVAN MAG WORDEN VERWACHT DAT DE RESULTATEN LATER TOT DIAGNOSTISCHE OF THERAPEUTISCHE TOEPASSINGEN OF TOT EEN BETERE KENNIS VAN DE FYSIOPATHOLOGISCHE MECHANISMEN ZULLEN LEIDEN ?

☐ JA
☑ **NEEN**

19. REKENING HOUDEND MET DE HUIDIGE STAND VAN ZAKEN VAN DE WETENSCHAP:

A. MEENT U DAT DEZE STUDIE:

☑ **WAARSCHIJNLIJK GEEN ENKEL RISICO INHOUDT**
☐ EEN MOGELIJK RISICO INHOUDT.

WELK RISICO EN DE FREQUENTIE : ...

☐ ZEER WAARSCHIJNLIJK EEN RISICO INHOUDT.

WELK RISICO EN DE FREQUENTIE : ...

B. WELKE ZIJN DE MEEST VOORKOMENDE BIJWERKINGEN VAN HET PREPARAAT ONDER STUDIE ?
(DE BIJWERKINGEN MOETEN EVENEENS DUIDELIJK VERMELD WORDEN IN HET INFORMATIE- EN TOESTEMMINGSFORMULIER VAN DE DEELNEMER)

GEEN, GEZIEN GEEN INTERVENTIE WORDT UITGEVOERD

20. ZULLEN DE PERSONEN IN DE LOOP VAN DEZE STUDIE VOORTDUREND ONDER MEDISCH TOEZICHT STAAN

☐ JA
☑ **NEEN**

A. WIE IS DE TOEZICHTHOUDENDE ARTS ? ...

B. ZAL DIT TOEZICHT, ZO NODIG, VERZEKERD KUNNEN WORDEN TIJDENS DE UREN DIE OP DE STUDIE VOLGEN ?

☐ JA
☐ NEEN

C. ALS DE PERSOON NAAR HUIS TERUGKEERT TIJDENS DE UREN DIE OP HET ONDERZOEK VOLGEN, ZAL IN GEVAL VAN NOOD SNEL CONTACT MET EEN ARTS KUNNEN OPGENOMEN WORDEN ?

☐ JA
☐ NEEN

D. NAAM VAN DEZE ARTS ? ...

INDIEN UW ONDERZOEK EEN INTERVENTIE BEVAT DIE AFWIJKT VAN STANDAARDDIAGNOSTISCH ONDERZOEK OF STANDAARDBELEID, GELIEVE OOK ONDERSTAANDE VRAGEN IN TE VULLEN (INTERVENTIONEEL ONDERZOEK)

21. WELKE ZIJN DE ARGUMENTEN (THEORETISCHE, EXPERIMENTELE OF ANDERE) DIE EEN VOORDEEL LATEN VERWACHTEN VAN DE TE TESTEN NIEUWE METHODE, VAN HET TE TESTEN NIEUWE PREPARAAT, ETC. BOVEN DE GEKENDE EN REEDS GEBRUIKTE ?

...

22. ZAL EEN CHEMISCHE SUBSTANTIE TOEGEDIEND WORDEN ?

☐ JA
☐ NEEN

ZO JA: ...

A. LANGS WELKE WEG ? ...

B. NAAM EN OORSPRONG VAN DE SUBSTANTIE : ...

C. AAN WIE WORDT DE ONTVANGST, OPSLAG, VERDELING EN TERUGSTUREN VAN NIET-GEBRUIKTE CHEMISCHE SUBSTANTIES TOEVERTROUWD ? ...

D. ZULLEN RADIO-ISOTOPEN TOEGEDIEND WORDEN ?

☐ JA

WELKE ? ...

☐ NEEN

23. INDIEN HET OM EEN NIEUWE SUBSTANTIE GAAT, HEEFT DE ONDERZOEKER KENNIS GENOMEN VAN HET VOLLEDIG TOXICOLOGISCH, DIERFARMACOLOGISCH EN HUMAAN DOSSIER ?

☐ JA
☐ NEEN

ZO NEEN, LEG UIT : ...

24. WELKE INTERVENTIES ZIJN SPECIFIEK VOOR DE STUDIE (NAAST DE STANDAARDBEHANDELINGEN), HOE FREQUENT EN GEDURENDE WELKE TIJD ?

A. ZUIVER KLINISCHE EVALUATIES, OM DE .....

B. FUNCTIETESTS OF DYNAMISCHE PROEVEN
WELKE .....
OM DE .....

C. RADIOGRAFISCHE EN/OF ISOTOPISCHE INVESTIGATIES
WELKE .....
OM DE .....

D. BLOEDAFNAMEN : .....
.....
.....

E. WEEFSELAFNAME : .....

F. ANDERE : .....

25. FINANCIËLE OVEREENKOMST

(INDIEN EEN DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST NOG NIET BESCHIKBAAR IS, DAN KAN EEN BUDGET PROPOSAL DAT TEGENGETEKEND IS DOOR EEN VERTEGENWOORDIGER VAN DE FINANCIERDER + ONDERZOEKER VOLSTAAN) INDIEN HET BEDRAG VAN DE DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST HOGER IS DAN HET INGEDIENDE "BUDGET PROPOSAL", MOET DEZE DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST ALSNOG TER GOEDKEURING VOORGELEGD WORDEN AAN HET ETHISCH COMITÉ)

☐ **NIET VAN TOEPASSING**
☐ AANWEZIG MET VOLGENDE ONDERVERDELING:

☐ ERELOON:
☐ VERGOEDING VOOR TECHNISCHE PRESTATIES:

IK VERKLAAR DE GEHELE VERANTWOORDELIJKHEID VAN HET HIERBOVEN VERMELD PROJECT OP MIJ TE NEMEN EN BEVESTIG DAT VOOR ZOVER DE HUIDIGE KENNIS HET TOELAAT, DE GEGEVEN INLICHTINGEN MET DE WERKELIJKHEID OVEREENSTEMMEN.

HUISARTS-IN-OPLEIDING
DATUM : 3/3/16
NAAM : DR. DELPHINE GUENTER
HANDTEKENING :

PRAKTIJKOPLEIDER
DATUM : 3/3/16
NAAM : DR. FRANK GUENTER
HANDTEKENING :

PROMOTOR
DATUM : 29/2/16
NAAM : PROF. DR. THIERRY CHRISTIAENS
HANDTEKENING :

CO-PROMOTOR
DATUM : 2/3/2016
NAAM : DR. TOM POELMAN
HANDTEKENING :

DIENSTHOOFD VAKGROEP HUISARTSGENEESKUNDE UNIVERSITEIT WAARAAN PROMOTOR VERBONDEN (VOOR AKKOORD)

DATUM :
NAAM : PROF. DR. JAN DE MAESENEER
HANDTEKENING :

Bijlage 7: Gunstig advies van de Ethische Commissie:

Universitair Ziekenhuis Gent

UNIVERSITEIT GENT

Att: Commissie voor Medische Ethiek

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

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

Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg
Kliniekgebouw 3 - 6de Verdieping
Prof. dr. Thierry CHRISTIAENS
ALHIER

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	ONS KENMERK	DATUM	KOPIE
	2016/0396	21-mrt-16	Zie "CC"

BETREFT

Advies voor monocentrische studie met als titel:
Adaptatie van de duodecim-richtlijn 'Cerbral Infarction (Ischaemic Stroke)' aan de Belgische zorgcontext.
(MaNaMa Delphine Guenter)

Belgisch Registratienummer: B670201628103

* Antwoord onderzoekers dd. 18/03/2016 (ontvangen via mail dr. Delphine Guenter dd. 17/03/2016) in antwoord op opmerkingen EC dd. 16/03/2016
* Adviesaanvraagformulier (aangepaste versie ontvangen via mail dd. 17/03/2016)
* Informatie- en toestemmingsformulier voor de zorgverlener (ontv. via mail dd. 17/03/2016)
* Vragenlijsten

Advies werd gevraagd door:
Prof. dr. T. CHRISTIAENS ; Hoofdonderzoeker

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.

ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 16/03/2016. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 16/03/2017, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.

Voorafgaand het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bijmedra Clinics (09/332 06 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.

A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 16/03/2016. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 16/03/2017, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.

Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 06 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 19/04/2016

THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 19/04/2016

Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185, B- 9000 Gent
www.uzgent.be

Sandra De Paepe
09/332 26 88
sandra.depaepe@uzgent.be

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 58 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	ONS KENMERK	DATUM	KOPIE
	2016/0398	21-mrt-16	Zie "CC"

Vervolg blz. 2 van het adviesformulier betreffende project EC UZG 2016/0398

- *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
- *Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
- *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers er over te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
- *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die gewaar dient te staan voor de conformiteit van de onderstaande informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
- *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
- *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*

- *The Ethics Committee is organised and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
- *The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*
- *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to ensure that the privacy of the subjects is respected.*
- *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
- *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
- *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee

Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

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

Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185, B-9000 Gent
www.uzgent.be

Sandra De Peepe
09/332 26 88
sandra.depeepe@uzgent.be