Impact van evidence-based decision support op het gebruik van anticoagulantia bij VKF-patiënten in de eerste lijn

Haalbaarheidsstudie en protocol voor cluster-gerandomiseerde studie in Belgische huisartsenpraktijken

Auteur
Dr. Jan Gyselaers (KUL)

Promotor
Prof. dr. Jan Degryse (KUL, UCL)

Co-promotor
Dr. Bert Vaes (KUL, UCL)

Abstract

Achtergrond: Belgische huisartsen hebben toegang tot een centraal beheerde databank van evidence-based praktijkrichtlijnen via het EBMPracticeNet-platform. Een onderdeel hiervan is EBMeDS, een "*clinical decision support*"-systeem (CDSS) dat automatisch context-gerelateerde besliskundige ondersteuning biedt vanuit het elektronisch medisch dossier (EMD). CDSS zoals EBMeDS bieden het potentieel om de kwaliteit van de zorgverlening bij vele chronische aandoeningen te verbeteren.

Als onderwerp van deze studie werd gekozen voor voorkamerfibrillatie (VKF), een frequent voorkomende hartritmestoornis waarvoor de behandeling in de eerste lijn vaak nog ver verwijderd blijkt van het theoretische streefdoel. De doelstelling van deze studie is om de effectiviteit van EBMeDS na te gaan in het optimaliseren van de zorg voor VKF-patiënten.

Methode: een studieprotocol werd opgesteld voor een cluster-gerandomiseerde studie binnen Belgische huisartsenpraktijken. Deelnemende praktijken worden willekeurig toegewezen aan interventie- en controlegroep in een 1:1 verhouding. Praktijken in de interventiegroep ontvangen elektronische besliskundige ondersteuning van EBMeDS, terwijl de artsen in de controlegroep het reguliere behandelingsproces volgen. Gedurende een follow-upperiode van 12 maanden worden zowel procesmatige als klinische eindpunten nagegaan. Het primaire eindpunt is de proportie VKF-patiënten met sterk verhoogd trombo-embolisch risico (*CHA_2DS_2-VASc*-score ≥ 2) die een gepaste behandeling met een anticoagulans krijgen. Gegevens omtrent gebruik van EBMeDS alsook feedback van deelnemende artsen worden elektronisch geregistreerd. Een haalbaarheidsstudie omtrent de methodiek van de datacollectie en –analyse werd uitgevoerd in 7 Belgische huisartsenpraktijken.

Resultaten: 114 VKF-patiënten werden geïdentificeerd. 95 patiënten (83,3%) hadden een sterk verhoogd tromboserisico; 82 van deze patiënten kregen een anticoagulans voorgeschreven. Van de 11 patiënten met een laag tromboserisico werden er 2 behandeld met een anticoagulans (18,2%). 17 patiënten kregen een salicylaat in monotherapie (14,9%). Kwalitatieve limitaties van de zoekmethode konden door deze haalbaarheidsstudie worden geïdentificeerd en geëlimineerd.

Discussie: met dit studieprotocol enerzijds en de haalbaarheidsstudie omtrent de methodiek anderzijds, is de basis gelegd voor een cluster-gerandomiseerde trial die het potentieel heeft om waardevolle inzichten te bieden in het gebruik van CDSS in de zorg voor VKF-patiënten. Daarnaast zal de feedback over EBMeDS door de gebruikers ervan de mogelijkheid bieden om verdere verbeteringen aan te brengen in de performantie van dit CDSS.

Achtergrond

Voorkamerfibrillatie (VKF) is de meest voorkomende cardiale aritmie, met een prevalentie van 1-5% in de algemene bevolking.[1] Deze prevalentie neemt toe met de leeftijd.[2,3] Het optreden van VKF gaat gepaard met een vijfmaal verhoogd risico op trombo-embolische cerebrovasculaire accidenten (CVA).[1,2] Patiënten die een hoog risico lopen op een CVA, door VKF in combinatie met comorbiditeiten, worden daarom best preventief behandeld met een oraal anticoagulans (OAC).[4,5]

Om patiënten met een hoog trombo-embolisch (TE) risico te identificeren wordt gebruikt gemaakt van de *CHA_2DS_2-VASc*-score: een preventieve behandeling is vereist bij *CHA_2DS_2-VASc* ≥ 1 (bij mannen) of ≥ 2 (bij vrouwen).[4,5] De *CHA_2DS_2-VASc*-score slaagt erin op nauwkeurige wijze het onderscheid te maken tussen enerzijds VKF-patiënten met een hoog TE risico, en anderzijds de "*truly low risk*"-patiënten die geen baat hebben bij behandeling met OAC.[6,7] Echter, in de praktijk blijkt de behandelingskeuze niet optimaal te correleren met de aanbevelingen volgens de *CHA_2DS_2-VASc*-score: zowel internationaal[8,9] als in de eerstelijnszorg in Vlaanderen[3] en Nederland[10] blijken patiënten met een hoog TE risico vaak onderbehandeld, en vice versa worden patiënten met een laag risico vaak overbehandeld (met aspirine of OAC).

Een oplossing voor dit probleem ligt mogelijk in het gebruik van "*clinical decision support*"-systemen (CDSS) ingebouwd in het elektronisch medisch dossier (EMD): op basis van gegevens die de arts registreert, kan het EMD "*on-the-spot*" toepasbare,

evidence-based informatie geven omtrent het meest aangewezen beleid, en/of een automatische waarschuwing ("*alert*") weergeven als de gekozen behandeling afwijkt van de richtlijn. CDSS werden reeds geïmplementeerd in allerlei zorgcontexten, en hebben hun meerwaarde al bewezen op de performantie van de zorgverlening, meer bepaald bij de registratie van patiëntgegevens,[11] de opstart en opvolging van medicatie[12,13] alsook medicatie-bewaking[14] en aanvragen van screenings- en diagnostische tests. [15] Studies omtrent de impact van CDSS zijn vooralsnog heterogeen qua methodiek en rapportering van eindpunten;[16,17] meer bepaald zijn de effecten van CDSS op klinische eindpunten ("*patient outcomes*" zoals mortaliteit, morbiditeit, etc.) nog niet eenduidig aangetoond.[12,18,19] Verschillende systematische reviews tonen echter wel het potentieel van CDSS om verbetering te brengen in klinische eindpunten.[20,21] Zelfs binnen specifieke zorgcontexten zoals de opvolging van type 2 diabetes mellitus-patiënten zijn er reeds positieve effecten beschreven.[22]

Desondanks zijn er specifiek rond de opstart en opvolging van anticoagulatietherapie bij VKF-patiënten nog geen gegevens over de impact van CDSS. Verschillende CDSS rond anticoagulatie-therapie bij VKF zijn reeds in ontwikkeling in het buitenland,[23,24] en ook in België is een dergelijk systeem voorhanden vanuit het EBMPracticeNet-platform. Dit is een nationaal samenwerkings-initiatief tussen overheid, zorgverleners en EMD-leveranciers, bedoeld om evidence-based "*point of care*" informatie te verschaffen via het EMD.[25] Binnen dit project vervat zit EBMeDS, een CDS-systeem ontwikkeld door Duodecim dat geautomatiseerde besliskundige informatie kan leveren aan zorgverleners via het EMD. EBMeDS is platform-onafhankelijk en zal daardoor gradueel kunnen worden uitgerold naar alle EMD's van Belgische zorgverleners; hierdoor zullen op termijn alle hulpverleners beschikken over "*on the spot*" relevante besliskundige ondersteuning bij de opvolging van allerlei chronische aandoeningen, zoals diabetes mellitus, chronisch hartfalen, nierinsufficiëntie en meer.[26]

Ook specifiek rond de opvolging van VKF-patiënten bestaat er binnen EBMeDS een CDS-script, dat bij elke VKF-patiënt nagaat of de huidige behandeling in overeenstemming is met de aanbeveling (conform de risicostratificatie van de patiënt m.b.v. de *CHA_2DS_2-VASc*-score), en geeft een waarschuwing aan de zorgverlener als de behandeling aangepast zou moeten worden.[27]

Deze studie heeft als doelstelling de impact na te gaan van de implementatie van EBMeDS op de kwaliteit van behandeling van VKF-patiënten in de Vlaamse eerstelijnszorg. EBMeDS heeft namelijk het potentieel om de mate van onderbehandeling van laag-risicopatiënten alsook overbehandeling van laag-risicopatiënten te minimaliseren, en zo de behandeling van VKF-patiënten te optimaliseren. We onderzoeken tevens of secundair aan verbeteringen in het zorgproces ook klinische eindpunten (trombotische en bloedingscomplicaties, mortaliteit) verbeterd kunnen worden bij VKF-patiënten.

In wat volgt wordt het protocol beschreven voor een **cluster-gerandomiseerde studie**, waarbij de impact van de implementatie van EBMeDS (= interventie) wordt nagegaan op de Belgische populatie VKF-patiënten en de behandeling die hen wordt voorgeschreven door hun resp. behandelende artsen. Daarnaast werd een **haalbaarheidsstudie** uitgevoerd omtrent de methodiek voor de datacollectie en data-analyse van deze cluster-gerandomiseerde studie. Tot slot volgt in de discussie een kritische bespreking van de potentiële meerwaarde van deze studie, alsook de tekortkomingen en hindernissen waarmee er mogelijk rekening gehouden dient te worden.

Protocol

Studiedesign

De studie wordt uitgevoerd in Belgische huisartsenpraktijken, die worden gerandomiseerd in een interventie- en een controlegroep met een 1:1 ratio. Artsen in de interventiegroep ontvangen geautomatiseerde besliskundige suggesties van EBMeDS, terwijl artsen in de controlegroep het reguliere behandelingstraject volgen. De interventie gebeurt op het niveau van de praktijk, de datacollectie gebeurt vervolgens op het niveau van de individuele patiënt.

De follow-up periode bedraagt 12 maanden voor de primaire eindpunten, met een baseline-meting vóór aanvang van de studie, en metingen op 4 tijdstippen tijdens de studie (na 3, 6, 9 en 12 maanden).

Het betreft dus een cluster-gerandomiseerde trial:[28] de randomisatie gebeurt in clusters (= groepen VKF-patiënten verbonden aan een welbepaalde praktijk) in plaats van per individuele patiënt. Dit enerzijds om technische haalbaarheidsredenen (EBMeDS implementeren is gemakkelijker te implementeren op niveau van een praktijk, dan op niveau van de individuele arts of patiënt), en anderzijds om contaminatie tussen interventie- en controlegroep te minimaliseren ("*contamination bias*").

Participatie

Artsen kunnen deelnemen aan de studie indien zij voldoen aan de volgende criteria:

1. Het betreft een **huisarts** werkzaam in België;
2. De arts maakt gebruik van het EMD-pakket **HealthOne** (HDMP, Cegedim Group, Anderlecht, België)[29] en maakt hierbij minstens gebruik van **gecodeerde registratie van diagnoses** en van het **elektronisch voorschrijven van medicatie.** Dit opdat patiënten gediagnosticeerd met VKF alsook hun voorgeschreven medicatie eenvoudig kunnen worden geïdentificeerd vanuit de elektronische medische gegevens;
3. De arts stemt toe om aan de studie deel te nemen. Toestemming wordt bekomen via **informed consent**, waarin de kenmerken van de interventie en de opzet van de studie beschreven worden.

Patiënten binnen de deelnemende praktijken worden geïncludeerd indien zij voldoen aan de volgende criteria:

1. De patiënt is **18 jaar of ouder**;
2. De patiënt heeft een **globaal medisch dossier (GMD)** dat wordt beheerd door één van de deelnemende artsen van de studie;
3. De patiënt is bij aanvang van de studie **gediagnosticeerd met VKF**, en deze diagnose is geregistreerd in het elektronisch medisch dossier van de patiënt (gecodeerd volgens ICPC-2 of ICD-10, dan wel als tekstregel genoteerd).

Interventie en controle

In de interventiegroep wordt EBMeDS geïmplementeerd om automatisch waarschuwingen aan te bieden aan de deelnemende artsen, die besliskundige ondersteuning bieden bij de routine behandeling van hun VKF-patiënten. De artsen in de controlegroep volgen uitsluitend het reguliere behandelingsproces.

Het reguliere behandelingsproces

Binnen België wordt **EBMPracticeNet**[30] sinds 2012 vrij aangeboden aan huisartsen om relevante, wetenschappelijk onderbouwde, geadapteerde en gevalideerde praktijkrichtlijnen toegankelijk te maken binnen de routine praktijkvoering. beschikken huisartsen in België over de **Evidence Linker**, een dienst aangeboden door het Belgische Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM).[31] Hiermee kan de arts bij het noteren van een gecodeerde diagnose in het EMD vrijwel meteen online praktijkrichtlijnen oproepen die relevant zijn voor deze diagnose. Inclusie van de Evidence Linker in het EMD is in België één van de voorwaarden om homologatie van de EMD-software te bekomen.

Algemeen kunnen we dus stellen dat EBMPracticeNet en de Evidence Linker behoren tot de routine praktijkvoering. Zowel de interventie- als de controlegroep beschikken hierdoor over de mogelijkheid om beroep te doen op EBMPracticeNet en de Evidence Linker om op eenvoudige wijze relevante praktijkrichtlijnen op te roepen als besliskundige ondersteuning.

De interventie: EBMeDS

Als aanvulling op het reguliere behandelingsproces wordt in de interventiegroep **EBMeDS**[26] geïmplementeerd. Dit systeem gebruikt gecodeerde patiëntgegevens uit het EMD (= HealthOne) om automatische waarschuwingen te genereren die diagnostische of therapeutische suggesties bieden. EBMeDS biedt op deze manier automatische besliskundige ondersteuning over een brede waaier aan klinische domeinen; binnen deze studie bespreken we echter specifiek de werking van EBMeDS bij de behandeling van VKF-patiënten.

Bij het consulteren van het elektronisch dossier waarin de diagnose VKF geregistreerd staat (gecodeerd volgens ICPC-2 of ICD-10), berekent EBMeDS automatisch het risico op een TE event, gebruik makend van een *CHA_2DS_2-VASc*-calculator. De benodigde parameters om deze score te bepalen worden door EBMeDS automatisch opgehaald vanuit het elektronisch patiëntendossier. Conform de wetenschappelijke praktijkrichtlijn geeft EBMeDS automatisch een herinnering weer die suggereert om een anticoagulans voor te schrijven aan elke VKF-patiënt met een verhoogd TE risico (*CHA_2DS_2-VASc*-score ≥ 1) of met een klepprobleem (mitralisstenose of kunstklep). Indien deze patiënt reeds een anticoagulans werd voorgeschreven (VKA of NOAC) wordt deze herinnering niet weergegeven. Gebruikt de patiënt reeds een plaatjesremmer (aspirine, clopidogrel, …), wordt een suggestie weergegeven om deze te vervangen door een anticoagulans. Elke weergegeven waarschuwing bevat tevens een link naar ondersteunende achtergrondinfo, alsook een interactieve *CHA_2DS_2-VASc*-calculator.[27]

De informatie en suggesties aangeboden door EBMeDS stemmen inhoudelijk overeen met de informatie die via de reguliere weg (EBMPracticeNet en Evidence Linker) beschikbaar zijn. De relevante informatie wordt in de interventiegroep echter automatisch aan de arts aangeboden, terwijl deze in het reguliere behandelingstraject door de arts zelf geraadpleegd dient te worden. Ook de vorm van de aangeboden informatie verschilt fundamenteel tussen interventie- en controlegroep (beknopte, gerichte herinneringen vs. meer uitgebreide en diepgaande praktijkrichtlijnen).

Eindpunten

Als primaire eindpunten werden gevalideerde kwaliteitsindicatoren voor de behandeling van VKF geïdentificeerd vanuit de literatuur. Daarnaast werden een aantal relevante bijkomstige eindpunten gekozen die de impact van de interventie zowel op procesmatig als op klinisch vlak kunnen helpen evalueren.

Primaire klinische eindpunten

1. **Behandeling van VKF-patiënten met hoog TE risico met anticoagulantia:** de proportie volwassen patiënten met (niet-valvulaire) VKF met een *CHA_2DS_2-VASc*-score ≥ 2 die worden behandeld met anticoagulantia is een gevalideerde kwaliteitsindicator voor VKF.[32] Bij een verhoogd TE risico dient aan de patiënt een behandeling met een anticoagulans te worden aangeboden; er dient rekening gehouden te worden met het bloedingsrisico van de patiënt, hoewel dit meestal niet opweegt tegen de het voordeel van de bescherming voor TE aandoeningen.[4,5]
2. **Gebruik van plaatjesremmers bij VKF-patiënten:** de proportie volwassen patiënten met VKF die in monotherapie worden behandeld met aspirine of clopidogrel is eveneens een gevalideerde kwaliteitsindicator.[33] Conform de meest recente wetenschappelijke richtlijn wordt gebruik van plaatjesremmers in monotherapie bij VKF-patiënten afgeraden, wegens een ongunstige risico-batenverhouding.[4,5]

Secundaire klinische eindpunten

1. **Trombo-embolische complicaties:** het aantal patiënten dat tijdens de looptijd van de studie een TE complicatie doormaakte;
2. **Bloedingscomplicaties:** het aantal patiënten dat tijdens de looptijd van de studie een majeure bloedingscomplicatie doormaakte (volgens de gevalideerde definitie van de International Society on Thrombosis and Hemostasis).[34]
3. **Verhoogd bloedingsrisico:** de proportie patiënten met VKF met een verhoogd bloedingsrisico (*HAS-BLED*-score ≥ 3)[4,5] die worden behandeld met een anticoagulans. Indien er een groter aantal VKF-patiënten worden behandeld met een anticoagulans vanwege een verhoogd TE risico, zal er mogelijk ook een toename zal zijn van het aantal VKF-patiënten dat ondanks een verhoogd bloedingsrisico toch een anticoagulans voorgeschreven krijgt.
4. **Mortaliteit:** het aantal patiënten dat tijdens de looptijd van de studie overlijdt (“*all-cause mortality*”, onafhankelijk van de doodsoorzaak).

Procesmatige eindpunten

Naast de impact van de interventie op klinische eindpunten, wordt ook het gebruik van EBMeDS geregistreerd, en tevens de perceptie van het systeem door de gebruikers geëvalueerd:

1. Wanneer een EBMeDS-script beschikbaar is in het elektronisch dossier, dient dit nog eerst “geactiveerd” te worden door een muisklik van de gebruiker. Elke activatie van een EBMeDS-script en elke interactie van de arts met een geactiveerd script (bv. doorklikken naar achtergrondinfo) wordt **automatisch geregistreerd** in een logbestand. Op deze manier kan worden berekend welk percentage beschikbare scripts wordt geactiveerd, en in welke mate er met de scripts wordt geinterageerd.
2. Een geactiveerd script geeft tevens de mogelijkheid aan de gebruiker om **categorieke feedback** te geven over de bruikbaarheid van de aangeboden informatie. Men heeft hierbij de keuze tussen “nuttig”, “niet nuttig” of “niet van toepassing”. Tevens bestaat er de optie om toekomstige herinneringen van hetzelfde type te blokkeren.

Beide bovengenoemde elementen zijn vereist voor een correcte en volledige procesevaluatie.[35]

Rekrutering

Steekproefgrootte

We bepalen de steekproefgrootte aan de hand van het belangrijkste primaire eindpunt: de proportie van VKF-patiënten met hoog TE risico (*CHA_2DS_2-VASc*-score ≥ 2) die worden behandeld met een anticoagulans. Vanuit recent epidemiologisch onderzoek in Vlaamse huisartsenpraktijken blijkt dat slechts 50% van deze deelpopulatie wordt behandeld met een anticoagulans (afgerond van 49,7%).[3] We beschouwen een toename van deze proportie naar 60% als significant, zowel vanuit een klinisch standpunt als rekening houdend met de statistische coëfficiënt van Cohen die beschrijft wat het kleinste significante verschil tussen twee proporties (“*small effect size*”) dient te bedragen.[36]

Voor een meting van bovengenoemde proportionele toename van 50% naar 60%, gemeten op 4 verschillende momenten na interventie, is een steekproefgrootte van 602 patiënten vereist in elke groep (rekening houdend met 10% drop-out). Dit aantal werd berekend met een tweezijdige *t*-test met 1:1 ratio van testsubjecten”, een onderscheidende kracht van 80%, en een globaal significantieniveau van 5% (met Bonferroni-correctie toegepast vanwege de verdeling over 4 testmomenten).

Voor clustering van testsubjecten (t.g.v. interventie op praktijkniveau) corrigeren we met een "*variance inflation factor*" (VIF):[28] uitgaand van 10 patiënten per cluster en een intra-class correlatiecoëfficiënt (ICC) van 0,047 gebaseerd op de literatuur[37] bekomen we een steekproefgrootte van 857 patiënten per studiegroep.

De steekproefgrootte werd berekend op basis van gegevens vanuit de literatuur. Indien de reële gegevens na de baseline-meting blijken te verschillen (bv. ICC, patiënten per cluster, …) kan deze berekening nog aangepast worden.

Randomisatie

Alle Belgische huisartsenpraktijken die in aanmerking komen voor de studie (cf. supra) zullen worden gecontacteerd door de onderzoekers. De artsen die toestemmen om deel te nemen worden (per praktijk) gerandomiseerd toegewezen aan de interventie- of de controlegroep. De randomisatie gebeurt door een onafhankelijk statistisch medewerker, gebruik makend van een eenvoudige willekeurige lijstgenerator.

Blindering

De deelnemende artsen zullen (vanwege de aard van de interventie) op de hoogte zijn van hun toewijzing aan de interventie- of controlegroep. Aan de patiënten van de deelnemende praktijken wordt echter niet gemeld van welke studiegroep zij deel uitmaken. De toewijzing wordt tevens niet medegedeeld aan de onderzoekers die de statistische data collecteren en analyseren.

Datacollectie

Query's

Om de bovengenoemde eindpunten te kunnen bestuderen worden de nodige patiëntgegevens uit het dossierbestand van de deelnemende praktijken geëxtraheerd. Hiervoor worden 4 geprogrammeerde zoekopdrachten ("*query's*") uitgevoerd in het EMD:

1. **Populatie VKF-patiënten:** allereerst worden de dossiers geïdentificeerd van patiënten bij wie de diagnose VKF is geregistreerd (= doelgroep van deze studie). Hierbij worden automatisch demografische gegevens (leeftijd, geslacht, evt. sterfte) mede geregistreerd;
2. **Medicatiegebruik:** binnen de basispopulatie VKF-patiënten wordt in de dossiers nagegaan aan welke patiënten anticoagulantia en/of anti-aggregantia werden voorgeschreven;
3. **Trombo-embolische en bloedingsevents:** de dossiers van VKF-patiënten waarbij tevens de diagnose van een trombo-embolische aandoening of majeure bloeding werd geregistreerd worden geïdentificeerd;
4. **Trombo-embolisch risico en bloedingsrisico:** van alle VKF-patiënten worden, met behulp van hun dossiergegevens, de *CHA_2DS_2-VASc*-score en *HAS-BLED*-score bepaald. Hiermee kan voor elke patiënt resp. het trombo-embolisch risico en bloedingsrisico worden bepaald.

De precieze zoektermen (gecodeerd en tekstueel) die worden gebruikt om de bovenstaande gegevens te verzamelen worden opgesomd in tabel 1.

Query 1: "alle VKF-patiënten"	**1. Diagnose "VKF"":** – Gecodeerd (ICPC-2): K78 – Tekst: bevat "voorkamerfib", "atriumfib", "fibril", "fladder", "VKF", "flutter" **2. Demografische gegevens:** leeftijd (berekend), geslacht, sterfte
Query 2: "VKF-patiënten + medicatie"	= vertrekkende van query 1: **1. Antithrombotica** (VKA, NOAC, anti-aggregantia): gecodeerd (ATC): B01AA, B01AC, B01AE, B01AF **2. Acetylsalicylzuur:** gecodeerd (ATC): N02BA01
Query 3: "VKF-patiënten + (risico op) trombose"	= vertrekkende van query 1: **1. Diagnose "congestief hartfalen"**: gecodeerd (ICPC-2): K77 **2. Diagnose "hypertensie":** gecodeerd (ICPC-2): K85, K86, K87 **3. Diagnose "diabetes mellitus":** gecodeerd (ICPC-2): T89, T90 **4. Diagnose "CVA/TIA":** gecodeerd (ICPC-2): K89, K90 **5. Diagnose "vaatlijden":** gecodeerd (ICPC-2): K74, K75, K76, K92
Query 4: "VKF-patiënten + (risico op) bloeding"	= vertrekkende van query 1: **1. Diagnose "bloeding"**: gecodeerd (ICD-10): G45, G46, I32.2, I60, I61, I62, I69.0, I69.1, I69.2, I85.9, J94.2, K22.6, K25.0, K25.4, K25.6, K26.0, K26.2, K26.4, K26.6, K27.0, K27.2, K27.4, K27.6, K28.0, K28.2, K28.6, K29.0, K62.5, K66.1, N02, N92, N93, O67, O72, R04, R23.3, R31, R58 **2. Diagnose "afwijking nier":** gecodeerd (ICD-10): N0, N1, N25 **3. Diagnose "afwijking lever":** gecodeerd (ICD-10): K70, K71, K72, K73, K74, K75, K76, K77, R16, R17, R18 **4. Diagnose "alcoholmisbruik":** gecodeerd (ICPC-2): P15, P16 **5. Diagnose "drugsmisbruik":** gecodeerd (ICPC-2): P18, P19 **6. Labiele INR:** minstens éénmalig INR > 4 geregistreerd (in de afgelopen 12 maanden)

***Tabel 1** – Zoektermen gebruikt voor de extractie van de patiëntgegevens vereist voor de opvolging van de klinische eindpunten, zoals deze zijn bepaald in het studieprotocol.*

Naast de bovengenoemde patiëntgegevens worden tevens procesmatige gegevens omtrent het gebruik van het EBMeDS-systeem automatisch verzameld door het EMD (cf. supra).

Meetpunten

De verzamelde patiëntengegevens zijn objectieve parameters die rechtstreeks vanuit het elektronisch medisch dossier van de deelnemende praktijken worden geëxtraheerd. De extractie van bovengenoemde patiëntgegevens gebeurt op 5 momenten: een baseline-meting (vóór de start van de studie), gevolgd door een meting op 3 maanden, 6 maanden, 9 maanden en 12 maanden na het implementeren van EBMeDS. In elke praktijk en bij elk meetmoment wordt telkens dezelfde reeks gegevens uit het elektronisch medisch dossier geëxtraheerd.

De geëxtraheerde patiëntgegevens worden bij elk van de 5 meetpunten op beveiligde wijze verzonden naar de onderzoekers. Daarnaast worden de procesmatige gegevens rond het gebruik van EBMeDS over het verloop van de gehele studie verzameld en tot slot éénmalig, aan het einde van de studie, verzonden naar de onderzoekers.

Anonimisering

Elke data-extractie uit het elektronisch medisch dossier gebeurt door een onafhankelijke statistisch medewerker, die niet op de hoogte is van de toewijzing van de praktijk aan interventie- of controlegroep (cf. blindering). De artsen van de deelnemende praktijken kunnen desgewenst inzage krijgen in de (niet-geanonimiseerde) gegevens geëxtraheerd uit het EMD van hun eigen praktijk. De verzamelde gegevens van alle deelnemende praktijken worden uitsluitend op geanonimiseerde en beveiligde wijze aan de onderzoekers overgemaakt. Daarvoor worden alle identificatie-gegevens van patiënten onafhankelijke (naam, adres, contactgegevens) uit de verzamelde data verwijderd worden door de onafhankelijke medewerker die in elke praktijk de data-extractie uitvoert. Er wordt hierbij een willekeurige code toegewezen aan de gegevens van elk testsubject, die enkel door de onafhankelijke statistisch medewerker gekend is en wordt gebruikt om de data van elk individu over de verschillende meetpunten te verbinden. De onderzoekers die de data analyseren hebben geen inzage in deze identificatiecodes.

Data-analyse

Een statistische beschrijving van de baseline-variabelen wordt gemaakt op basis van de gemeten patiëntgegevens vóór de interventie. De randomisatie kan worden geëvalueerd door de parameters van interventie- en controlegroep te vergelijken bij baseline. Tevens kunnen gemeten effecten over het verloop van de studie worden gecorrigeerd naargelang de gemeten baseline-variabelen in beide studie-armen.

Analyse van klinische eindpunten

De klinische uitkomstmaten ("*patient outcomes*") worden geanalyseerd op 4 verschillende meetpunten post-interventie (na 3, 6, 9 en 12 maanden). Voor de onderzochte klinische variabelen die numeriek van aard zijn (bv. de proporties patiënten per praktijk die gedefinieerd zijn als primaire eindpunten, cf. supra) worden de verschillen tussen interventie- en controlegroep bepaald d.m.v. een gemengd lineair regressiemodel, met willekeurige regressie-coëfficiënt "*a*" (*random intercept*-model). Voor de klinische variabelen met discrete eindpunten (bv. mortaliteit) wordt een logistisch regressiemodel gebruikt ter vergelijking van interventie- en controlegroep.

Analyse van procesmatige eindpunten

De procesevaluatie van het gebruik van EBMeDS wordt geanalyseerd op één meetpunt, aan het einde van de studie (na analyse van de klinische uitkomstmaten). Verzamelde data omvat zowel kwantitatieve informatie omtrent gebruik van en interactie met EBMeDS door de artsen in de interventiegroep, als categorieke feedback die de gebruikers desgewenst kunnen doorgeven gedurende het verloop van de studie (cf. supra).

De kwantitatieve data omtrent gebruik van EBMeDS zal beschrijvend geanalyseerd worden; met deze gegevens kunnen waar nodig aanpassingen aangebracht worden om het systeem te verbeteren. Daarnaast wordt deze kwantitatieve data gebruikt als predictor om het interventie-effect te analyseren, in een lineair regressiemodel beperkt tot de gegevens afkomstig uit de interventiegroep.

De categorieke feedback over EBMeDS verzameld gedurende het verloop van de studie zal aangewend worden om verdere verbeteringen aan te brengen aan het CDS-systeem. Hiervoor gebeurt er een onafhankelijke, zuiver beschrijvende analyse van deze gegevens.

Ethische beschouwingen

Voorafgaand aan de start van de studie wordt van alle artsen die kandidaat zijn om deel te nemen geïnformeerde toestemming ("*informed consent*") bekomen; hierbij worden de kenmerken van de interventie en de opzet van de studie uitvoerig beschreven. Om praktische redenen is het echter niet mogelijk om tevens de geïnformeerde toestemming

te bekomen van de individuele deelnemende patiënten. EBMeDS-herinneringen presenteren zich namelijk op onvoorspelbare momenten (wanneer patiëntgegevens afwijken van de wetenschappelijke standaard); geïnformeerde toestemming vragen aan de patiënt op deze momenten is praktisch niet wenselijk.

Voor het bekomen en het verwerken van persoonsgegevens wordt voorafgaand aan de studie toestemming bekomen van het Sectorale Comité Gezondheid van de Commissie Bescherming van de Persoonlijke Levenssfeer (CBPL). De export en verwerking van gegevens gebeurt in overeenstemming met de privacywetgeving.

Ethische goedkeuring van deze studie wordt aangevraagd via het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Leuven. Voor een gelijkaardige studie die de impact van EBMeDS onderzoekt op de zorg voor diabetespatiënten in de eerste lijn werd eerder al goedkeuring bekomen van het Ethisch Comité (in mei 2013).[38]

Deze studie wordt geregistreerd in het register van ClinicalTrials.gov.

Haalbaarheidsstudie

Als aanvulling op het theoretisch uitgewerkte studieprotocol werden een aantal van de methodologische aspecten die hierboven beschreven zijn, meer bepaald de methodiek van de data-extractie en -analyse, reeds ontwikkeld en bij wijze van test in de praktijk geïmplementeerd. In wat volgt bespreken we de relevante technische en praktische aspecten van deze haalbaarheidsstudie, en de implicaties ervan voor de uitvoering van de uiteindelijke cluster-gerandomiseerde studie.

Datacollectie

De eindpunten gedefinieerd in het studieprotocol kunnen beoordeeld worden na tussentijdse extracties van een reeks patiëntgegevens uit het dossierbestand van de deelnemende praktijken. Hiervoor worden een aantal geprogrammeerde zoekopdrachten ("*query's*") uitgevoerd, die in het dossierbestand op zoek gaan naar een vooraf gedefinieerde reeks gegevens (zie **tabel 1**). We ontwikkelden en implementeerden deze query's reeds in HealthOne, zodat we de werkzaamheid en haalbaarheid van deze zoekmethode reeds konden nagaan in de praktijk.

De haalbaarheidsstudie werd uitgevoerd in 7 Belgische huisartsenpraktijken met in totaal 14 actieve huisartsen. Het collectieve dossierbestand van deze praktijken waar onze analyse op werd toegepast bestond uit 32030 dossiers. Per praktijk werden bovenstaande query's achtereenvolgens in HealthOne uitgevoerd, waarbij de output van elke query werd opgeslagen in een tabel (m.b.v. Microsoft Excel). Deze tabellen werden geanonimiseerd door de persoonsgegevens (naam en geboortedatum) uit deze tabellen te verwijderen. De verschillende tabellen per query werden samengevoegd tot één tabel per praktijk, waarbij de data van elke individuele patiënt werden gekoppeld a.d.h.v. een unieke identificatiecode. Tot slot werden de lijsten met verzamelde data per praktijk samengevoegd tot één collectieve, volledig geanonimiseerde datalijst die gebruikt kon worden voor analyse.

Resultaten

Demografische gegevens

Er werden 114 VKF-patiënten geïdentificeerd uit het dossierbestand (prevalentie 0,36%), waaronder 63 mannelijke en 51 vrouwelijke patiënten. De gemiddelde leeftijd bedroeg 76,2 jaar (SD = 11,55 jaar); de jongste VKF-patiënt was 43 jaar, de oudste 94 jaar. Slechts 16 patiënten waren jonger dan 65 jaar (14%); er waren 69 patiënten van 75 jaar of ouder (60,5%).

Risicostratificatie

Alle geïdentificeerde patiënten werd ingedeeld in groepen met laag, verhoogd, en sterk verhoogd risico op trombo-embolische events, door bepaling van hun *CHA_2DS_2-VASc*-score (resp. gelijk aan 0, 1, en 2 of meer). In **tabel 2** worden de demografische kenmerken van elk van deze deelgroepen beschreven.

	Laag risico *CHA_2DS_2-VASc* = 0	**Verhoogd risico** *CHA_2DS_2-VASc* = 1	**Sterk verhoogd risico** *CHA_2DS_2-VASc* ≥ 2
Aantal	n = 9 (7,9%)	n = 10 (8,8%)	n = 95 (83,3%)
Leeftijd	Gem. 54,9 j [43 – 61 j] SD = 5,35 j	Gem. 62,7 j [45 – 74 j] SD = 11,94 j	Gem. 79,7 j [54 – 94 j] SD = 8,31 j
Geslacht	100% M / 0% V	80% M / 20% V [1]	47,9% M / 52,1% V

Tabel 2 *– Risicostratificatie van geïdentificeerde VKF-patiënten o.b.v. CHA2DS2-VASc-score.*
[1] Bij vrouwen met een CHA_2DS_2-VASc = 1 is er geen sprake van een verhoogd TE risico (n = 2).

Tromboserisico en behandeling

Er werden 11 patiënten geïdentificeerd bij wie er **geen indicatie voor anticoagulatie** bestaat: alle patiënten met *CHA_2DS_2-VASc* = 0 (n = 9), en alle vrouwen met *CHA_2DS_2-VASc* = 1 (n = 2). Van deze patiënten werden er 2 alsnog met een anticoagulans behandeld (18,2%); 4 patiënten werden behandeld met een salicylaat in monotherapie (36,4%).

Bij de overige 103 patiënten is er sprake van een **indicatie voor anticoagulatie** (*CHA_2DS_2-VASc* = 1 of meer). Van deze patiënten kregen er 80 een behandeling met een anticoagulans (77,7%); 13 patiënten kregen een salicylaat in monotherapie (12,6%); 10 patiënten (9,7%) kreeg geen behandeling.

In **tabel 3** worden bovenstaande gegevens omtrent de gekozen behandeling uitgezet tegen de eventuele indicatie voor anticoagulatietherapie.

Bloedingsrisico

Naast het tromboserisico werd ook voor alle VKF-patiënten het bloedingsrisico bepaald o.b.v. de *HAS-BLED*-score. Een score van 3 of meer betekent een verhoging van het risico op bloedingen; hierbij bestaat er een relatieve contra-indicatie voor anticoagulantia. 39 VKF-patiënten (34,2%) werden geïdentificeerd met een verhoogd bloedingsrisico (*HAS-BLED*-score ≥ 3).

Alle 39 van deze patiënten hebben tevens een sterk verhoogd tromboserisico (*CHA_2DS_2-VASc* ≥ 2) en hebben dus alsnog baat bij een behandeling met een anticoagulans. Van deze patiënten werden er 33 behandeld met een anticoagulans (84,6%), 4 met een salicylaat (10,3%)

Therapie	(-) indicatie anticoagulans	(+) indicatie anticoagulans
Nihil	n = 5 (45,5%)	n = 10 (9,7%)
ASA	n = 2 (18,2%)	n = 13 (12,6%)
AC	n = 4 (36,4%)	n = 80 (77,7%)
Totaal	**n = 11**	**n = 103**

Tabel 3 *– Behandeling van VKF-patiënten met salicylaat in monotherapie (ASA), anticoagulans (AC) of geen van beide (nihil) uitgezet tegen het al dan niet bestaan van een indicatie voor een behandeling met anticoagulans, op basis van de risicostratificatie.*

Discussie

Het eerste luik van dit onderzoek beschrijft het protocol voor een cluster-gerandomiseerde studie die de impact evalueert van een wijdverspreide implementatie van CDSS, meer bepaald EBMeDS, in de setting van de chronische zorg voor VKF-patiënten in de eerste lijn. Over een periode van 12 maanden wordt in deze studie nagegaan of het actief aanbieden van context-gerelateerde besliskundige ondersteuning aan Belgische huisartsen via het EMD een verbetering kan opleveren in de kwaliteit van de geleverde zorg, en zodoende ook een voordeel kan betekenen voor de gezondheid van de patiënt. Daarnaast wordt er informatie en feedback verzameld over het gebruik van EBMeDS zelf, teneinde dit CDSS verder te kunnen aanpassen en verbeteren. Het tweede luik van dit onderzoek beschrijft een haalbaarheidsstudie waarbij het protocol uit het eerste luik reeds kortstondig en kleinschalig in de praktijk wordt toegepast, met als doel de technische en praktische methodiek van de datacollectie en -analyse te testen en verder op punt te stellen.

Doelstellingen

In het verleden werden reeds studies uitgevoerd die de effectiviteit van CDSS toetsen in verscheidene zorgcontexten.[11–22] Deze nieuwe cluster-gerandomiseerde studie biedt echter een aantal unieke perspectieven op het gebruik van CDSS in de eerste lijn:

1. Het gebruik van EBMeDS, een platform-onafhankelijk CDSS dat de mogelijkheid biedt tot een brede implementatie binnen het volledige Belgische huisartsenlandschap (en in de toekomst tevens in andere zorgcontexten).[27]
2. Een sterke focus op klinische eindpunten, waar er uit eerdere studies nog slechts beperkte en/of conflicterende resultaten omtrent "*patient outcomes*" voorhanden zijn.[12,18,19]
3. De toepassing van CDSS bij de chronische zorg voor VKF-patiënten; specifiek binnen deze zorgcontext zijn er nog geen gegevens voorhanden omtrent de impact van CDSS.

Over het algemeen bleek er bij onze studie van de literatuur weinig kennis voorhanden te zijn over het optimaliseren van de zorg voor VKF-patiënten, en het gebruik van anticoagulantia in het bijzonder. De heterogeniteit van bestaande studies, zowel qua onderzoeksvraag als methodiek, bemoeilijkt het vormen van uniforme conclusies.[39] Deze cluster-gerandomiseerde studie heeft het potentieel om belangrijke nieuwe inzichten te bieden in de meerwaarde van CDSS, niet alleen specifiek in de

context van de zorg voor VKF-patiënten, maar bij uitbreiding over een brede waaier aan zorgprocessen in de eerste lijn. Op deze manier kan de "*evidence gap*" verder gedicht worden, zodat er in de toekomst verder gewerkt kan worden aan steeds betere processen (zoals CDSS) die de zorg voor VKF-patiënten kunnen verbeteren.

Beperkingen

Desondanks dienen er enkele beperkingen vermeld te worden, die deels voortkomen uit de werking van EBMeDS zelf, deels uit het protocol van de studie, en deels uit de praktische en technische implementatie van het protocol.

EBMeDS

De opzet van deze studie is de effectiviteit van EBMeDS aantonen op het verbeteren van de kwaliteit van zorg voor VKF-patiënten. Om dit te bereiken is EBMeDS in staat om de "onderbehandelde" VKF-patiënten te identificeren (t.t.z. patiënten met een hoog tromboserisico die desondanks géén anticoagulans voorgeschreven krijgen), zodat er alsnog een behandeling gestart kan worden. In zijn huidige vorm is EBMeDS echter niet in staat om ook "overbehandelde" patiënten te identificeren (t.t.z. patiënten met een laag tromboserisico die onnodig een anticoagulans voorgeschreven krijgen). Hoewel er bij Belgische VKF-patiënten een belangrijke mate van zowel onder- als overbehandeling bestaat,[3] zal EBMeDS (momenteel) niet voor beide groepen een oplossing kunnen bieden. De absolute aantallen van onderbehandelde VKF-patiënten zijn echter veel groter, wat de potentiële impact van EBMeDS op de gezondheid van VKF-patiënten toch zeer beduidend maakt.

Ten tweede zijn volledigheid en correctheid van de elektronisch geregistreerde patiëntgegevens in het EMD een absolute vereiste voor het goede functioneren van EBMeDS. Er worden namelijk waarschuwingen en aanbevelingen aangeboden o.b.v. de gegevens die in het EMD aanwezig zijn. Artsen die gebruik maken van een onvolledig en/of inconsequent gecodeerd dossierbestand mogelijk incorrecte of ongepaste waarschuwingen ontvangen van EBMeDS; dit kan vervolgens de effectiviteit van de interventie beïnvloeden.

Studiedesign

Niet alleen de werking van EBMeDS zelf, maar ook de correctheid van de data die in de studie verzameld zullen worden (via zoekopdrachten naar gecodeerde termen in het EMD) is afhankelijk van een volledige en kwalitatief goede registratie van patiëntgegevens in het dossierbestand. Indien de gegevens van onze datacollectie onvolledig zijn, zal onze inschatting van de effectiviteit van de interventie hierdoor beïnvloed worden. Daarnaast zou ook de feedback vanwege de gebruikers van EBMeDS negatief beïnvloed kunnen worden, wanneer het systeem foutieve, onnuttige of irrelevante boodschappen weergeeft op basis van onvolledige dossiergegevens.

We opteren ondanks deze beperkingen toch om EBMeDS in de reële Belgische huisartsensetting te implementeren en onderzoeken.

Haalbaarheid

In de haalbaarheidsstudie werd een onwaarschijnlijk laag aantal VKF-patiënten weerhouden, in verhouding met de verwachte aantallen o.b.v. prevalentiecijfers. Vermoedelijk kon er dus een aantal VKF-patiënten niet als dusdanig worden geïdentificeerd. Dit kan deels verklaard worden door het studiedesign (cf. supra), maar anderzijds bestonden er ook een aantal technische en praktische problemen in de methodiek die uit de haalbaarheidsstudie naar voren kwamen.

Enerzijds werden bij de haalbaarheidsstudie niet enkel de GMD's, maar alle patiëntendossiers mee in de zoekopdracht opgenomen. Dit houdt in dat een gedeelte van de doorzochte patiëntendossiers toebehoorden aan patiënten die niet chronisch in opvolging waren bij de deelnemende praktijken; chronische diagnoses zoals bv. VKF zijn in dergelijke dossiers veel vaker niet correct geregistreerd, wat aanleiding geeft tot een groot aantal vals-negatieven (VKF-patiënten die niet worden geïdentificeerd). De zoekprocedure wordt aangepast zodat deze enkel met GMD's (patiënten in chronische opvolging) rekening houdt.

Daarnaast bleek uit de testprocedure dat diagnoses die in een ander veld dan "actieve ziektes" geregistreerd werden (bv. onder "medische voorgeschiedenis" of "zorgelementen") niet werden geïdentificeerd door onze zoekprocedure. Vanwege de heterogene wijze waarop huisartsen in hun EMD registreren gaf dit aanleiding tot nog meer vals-negatieve resultaten: bepaalde dossiers van VKF-patiënten konden niet geïdentificeerd worden, ondanks het feit dat de diagnose toch registreerd werd. De zoekopdracht wordt daarom aangepast om met rekening te houden deze verschillen in methode van registratie.

Technische beperkingen

In de haalbaarheidsstudie werden er tot slot nog enkele zuiver technische beperkingen blootgelegd. Ten eerste is de procedure voor extractie en anonimisering van data vrij arbeidsintensief; bij de verdere ontwikkeling van de technische extractieprocedure zal deze mogelijk (gedeeltelijk)

geautomatiseerd worden. Ten tweede werd er om technische redenen gekozen om de parameter "labiele INR" te bepalen o.b.v. de aanwezigheid van één INR-meting groter dan 4; dit omwille van het feit dat een berekening en extractie van de "tijd in therapeutische range", de gevalideerde manier om labiliteit van INR in te schatten,[4,5] technisch niet haalbaar bleek. De bepaling van het bloedingsrisico per patiënt, o.b.v. de *HAS-BLED*-score, zal daardoor slechts gedeeltelijk correct zijn.

De meeste van bovengenoemde beperkingen kunnen technisch gecorrigeerd worden, zodat de datacollectie- en -analysemethoden tot meer correcte resultaten zullen leiden wanneer deze op grote schaal worden toegepast in de cluster-gerandomiseerde trial.

Conclusie

Hoewel er voor preventie van trombo-embolische complicaties bij VKF-patiënten meer dan voldoende wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen voorhanden zijn, blijkt de behandeling in de praktijk nog ver verwijderd van dit theoretische streefdoel. Het gebruik van clinical decision support zou hierin verandering kunnen brengen, door de behandelende artsen automatische waarschuwingen en besliskundige suggesties te bieden wanneer de situatie van een individuele patiënt verschilt van het wetenschappelijke streefdoel.

EBMeDS is een platform-onafhankelijk CDS-systeem dat in de EMD's van Belgische huisartsen wordt geïntegreerd; dit systeem is in staat om besliskundige ondersteuning te bieden bij de opvolging van (onder meer) VKF-patiënten. Deze studie heeft als doelstelling de impact van de implementatie van EBMeDS na te gaan op de kwaliteit van de behandeling van de populatie VKF-patiënten in België. Daarnaast worden haarbaarheid en praktische aspecten van de implementatie en gebruik van EBMeDS mede onderzocht en doorgelicht, zodat verbeteringen in het systeem kunnen worden aangebracht.

We hopen dat deze studie kan bijdragen in de evolutie naar een meer "moderne" organisatie van de (eerstelijns-)gezondheidszorg, waarin het actief aanbieden van relevante, praktisch hanteerbare, en wetenschappelijk gevalideerde informatie aan alle zorgverleners diep geïntegreerd is.

Bibliografie

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby J V, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA [Internet]. 2001 May 9 [cited 2014 Jun 8];285(18):2370–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11343485
2. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J [Internet]. 2006 Apr 2 [cited 2014 May 24];27(8):949–53. Available from: http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/27/8/949.long
3. Vanbeselaere V, Truyers C, Elli S, Buntinx F, De Witte H, Degryse J, et al. Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. BioMed Central; 2016 Jan 28 [cited 2016 Apr 10];16(1):61. Available from: http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-016-0235-1
4. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 May 24];33(21):2719–47. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922413
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2014 Mar 28 [cited 2014 Jun 4]; Available from: http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1854231
6. Lip GYH, Skjøth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral Anticoagulation, Aspirin, or No Therapy in Patients With Nonvalvular AF With 0 or 1 Stroke Risk Factor Based on the CHA2DS2-VASc Score. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2015 Mar 5 [cited 2015 Mar 11]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770314
7. Taillandier S, Olesen JB, Clémenty N, Lagrenade I, Babuty D, Lip GYH, et al. Prognosis in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc Score = 0 in a community-based cohort study. J Cardiovasc Electrophysiol [Internet]. 2012 Jul [cited 2015 Mar 18];23(7):708–13. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22268375
8. Lip GYH, Laroche C, Dan G-A, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. Europace [Internet]. 2014 Mar [cited 2015 Mar 4];16(3):308–19. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24351881

9. Shantsila E, Wolff A, Lip GYH, Lane DA. Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. Br J Gen Pract [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Feb 23];65(630):e16–23. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4276003&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

10. Arts DL, Visscher S, Opstelten W, Korevaar JC, Abu-Hanna A, van Weert HCPM. Frequency and risk factors for under- and over-treatment in stroke prevention for patients with non-valvular atrial fibrillation in general practice. PLoS One [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Mar 19];8(7):e67806. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3702536&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

11. Peiris D, Usherwood T, Panaretto K, Harris M, Hunt J, Redfern J, et al. Effect of a computer-guided, quality improvement program for cardiovascular disease risk management in primary health care: the treatment of cardiovascular risk using electronic decision support cluster-randomized trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Mar 2];8(1):87–95. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25587090

12. McKibbon KA, Lokker C, Handler SM, Dolovich LR, Holbrook AM, O'Reilly D, et al. The effectiveness of integrated health information technologies across the phases of medication management: a systematic review of randomized controlled trials. J Am Med Inform Assoc [Internet]. Jan [cited 2015 Feb 11];19(1):22–30. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3240758&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

13. McKibbon KA, Lokker C, Handler SM, Dolovich LR, Holbrook AM, O'Reilly D, et al. Enabling medication management through health information technology (Health IT). Evid Rep Technol Assess (Full Rep) [Internet]. 2011 Apr [cited 2015 Feb 16];(201):1–951. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126642

14. Robertson J, Walkom E, Pearson S-A, Hains I, Williamsone M, Newby D. The impact of pharmacy computerised clinical decision support on prescribing, clinical and patient outcomes: a systematic review of the literature. Int J Pharm Pract [Internet]. 2010 Apr [cited 2015 Mar 2];18(2):69–87. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20441116

15. Main C, Moxham T, Wyatt JC, Kay J, Anderson R, Stein K. Computerised decision support systems in order communication for diagnostic, screening or monitoring test ordering: systematic reviews of the effects and cost-effectiveness of systems. Health Technol Assess [Internet]. 2010 Oct [cited 2015 Mar 18];14(48):1–227. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034668

16. Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, Bristow E, Bastian L, Coeytaux RR, et al. Effect of clinical decision-support systems: a systematic review. Ann Intern Med [Internet]. 2012 Jul 3 [cited 2015 Feb 25];157(1):29–43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22751758

17. Lobach D, Sanders GD, Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, Bristow E, et al. Enabling health care decisionmaking through clinical decision support and knowledge management. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) [Internet]. 2012 Apr [cited 2015 Feb 11];(203):1–784. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126650

18. Jaspers MWM, Smeulers M, Vermeulen H, Peute LW. Effects of clinical decision-support systems on practitioner performance and patient outcomes: a synthesis of high-quality systematic review findings. J Am Med Inform Assoc [Internet]. 2011 May 1 [cited 2015 Jan 31];18(3):327–34. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3078663&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

19. Garg AX, Adhikari NKJ, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. JAMA [Internet]. 2005 Mar 9 [cited 2014 Dec 21];293(10):1223–38. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755945

20. Blum D, Raj SX, Oberholzer R, Riphagen II, Strasser F, Kaasa S. Computer-Based Clinical Decision Support Systems and Patient-Reported Outcomes: A Systematic Review. Patient [Internet]. 2014 Nov 29 [cited 2015 Mar 2]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25432150

21. Moja L, Kwag KH, Lytras T, Bertizzolo L, Brandt L, Pecoraro V, et al. Effectiveness of computerized decision support systems linked to electronic health records: a systematic review and meta-analysis. Am J Public Health [Internet]. 2014 Dec [cited 2014 Dec 6];104(12):e12–22. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4232126&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

22. Cleveringa FGW, Gorter KJ, van den Donk M, van Gijsel J, Rutten GEHM. Computerized decision support systems in primary care for type 2 diabetes patients only improve patients' outcomes when combined with feedback on performance and case management: a systematic review. Diabetes Technol Ther [Internet]. 2013 Feb [cited 2015 Jan 10];15(2):180–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23360424

23. Deitelzweig SB, Jing Y, Swindle JP, Makenbaeva D. Reviewing a clinical decision aid for the selection of anticoagulation treatment in patients with nonvalvular atrial fibrillation: applications in a US managed care health plan database. Clin Ther [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2015 Feb 16];36(11):1566–73.e3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25438725

24. Arts DL, Abu-Hanna A, Büller HR, Peters RJG, Eslami S, van Weert HCPM. Improving stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Trials [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Mar 4];14:193. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3703259&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

25. Van de Velde S, Vander Stichele R, Fauquert B, Geens S, Heselmans A, Ramaekers D, et al. EBMPracticeNet: A Bilingual National Electronic Point-Of-Care Project for Retrieval of Evidence-Based Clinical Guideline Information and Decision Support. JMIR Res Protoc [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Apr 2];2(2):e23. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3713937&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

26. EBMeDS: Clinical Decision Support [Internet]. [cited 2016 Apr 2]. Available from: http://www.ebmeds.org/web/guest/home?lang=en

27. Duodecim Medical Publications Ltd. Selection of antithrombotic therapy in atrial fibrillation on the basis of the CHA2DS2VASc score (EBMeDS scripts) [Internet]. 2014 [cited 2015 Mar 19]. Available from: http://www.ebmeds.org/web/guest/scripts?speciality=Cardiology&id=scr00770&lang=en&type=EBMEDS

28. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. BMJ [Internet]. 2012 Jan 4 [cited 2016 Apr 5];345(sep04_1):e5661. Available from: http://www.bmj.com/content/345/bmj.e5661.long

29. HDMP Producten: HealthOne [Internet]. [cited 2016 Apr 12]. Available from: http://hdmp.com/nl/producten/health-one

30. EBMPracticeNet [Internet]. [cited 2016 Apr 10]. Available from: https://www.ebmpracticenet.be/nl/Paginas/Welkom.aspx?&auth=false

31. CEBAM: Belgian Centre for Evidence-Based Medicine [Internet]. [cited 2016 Apr 10]. Available from: http://www.cebam.be/nl/Paginas/Home.aspx

32. NICE quality standard [QS93] | Atrial Fibrillation| Quality Statement 1: Anticoagulation to reduce stroke risk. NICE; [cited 2016 Apr 3]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/QS93/chapter/Quality-statement-1-Anticoagulation-to-reduce-stroke-risk

33. NICE quality standard [QS93] | Atrial Fibrillation| Quality Statement 2: Use of aspirin. NICE; [cited 2016 Apr 3]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/QS93/chapter/Quality-statement-2-Use-of-aspirin

34. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost [Internet]. 2005 Apr 4 [cited 2016 Jan 10];3(4):692–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15842354

35. Hulscher MEJL, Laurant MGH, Grol RPTM. Process evaluation on quality improvement interventions. Qual Saf Health Care [Internet]. 2003 Feb [cited 2016 Apr 3];12(1):40–6. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1743654&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

36. Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. J Grad Med Educ [Internet]. 2012 Sep [cited 2015 Jan 12];4(3):279–82. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3444174&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

37. Norman G, Monteiro S, Salama S. Sample size calculations: should the emperor's clothes be off the peg or made to measure? BMJ [Internet]. 2012 Jan 23 [cited 2016 Apr 5];345(aug23_1):e5278. Available from: http://www.bmj.com/content/345/bmj.e5278

38. Heselmans a, Van de Velde S, Ramaekers D, Vander Stichele R, Aertgeerts B. Feasibility and impact of an evidence-based electronic decision support system for diabetes care in family medicine: protocol for a cluster randomized controlled trial. Implement Sci [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Mar 2];8(1):83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3751256/pdf/1748-5908-8-83.pdf

39. Optimal warfarin management for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation: a systematic review of the clinical evidence. CADTH Technol Overv [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Apr 12];2(3):e2304. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3442618&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

Dankwoord

Laat het duidelijk zijn: deze scriptie zou nooit bestaan hebben als het een éénmanswerk geweest zou zijn. Ik ben dan ook mijn oprechte dank verschuldigd aan iedereen die mee een hand gehad heeft in de totstandkoming van dit werk.

Allereerst bedank ik graag mijn promotor, prof. dr. Jan Degryse, en mijn co-promotor, dr. Bert Vaes, die door zeer intensieve begeleiding, actieve coaching en aanhoudende constructieve kritiek dit werk steeds weer naar een hoger niveau wisten te tillen.

Graag bedank ik ook dr. Annemie Heselmans en dr. Nicolas Delvaux, voor de eindeloze goede raad en de steeds zeer welgekomen technische ondersteuning.

Mijn dank gaat tevens uit naar alle artsen die zich beschikbaar stelden om aan de haalbaarheidsstudie mee te werken. Door jullie medewerking heeft mijn theoretische werk alvast de eerste stappen kunnen zetten richting realisatie in de praktijk!

Aan mijn collega's van Gezondheidscentrum Sirona wil ik eveneens graag mijn dank uitspreken, om mij steeds de nodige tijd en ruimte te bieden om dit werk te laten ontplooien tot zijn volle potentieel.

En tot slot bedank ik graag Gwen, voor haar luisterend oor en haar onafgebroken en onvoorwaardelijke steun, zoals enkel zij dat kan.

Bijlagen

Aanvraag en goedkeuring ethische commissie

Auteur
Dr. Jan Gyselaers (KUL)

Promotor
Prof. dr. Jan Degryse (KUL, UCL)

Co-promotor
Dr. Bert Vaes (KUL, UCL)

Bijlage 1

Aanvraag voor advies bij OBC

Aanvraag OBC

Titel:
Anticoagulantia in de eerste lijn en de invloed van evidence-based decision support: een pilootstudie.

Reg. nr.:
mp05103

Student(en):
Jan Gyselaers (jan.gyselaers@student.kuleuven.be - r0265076 - KU Leuven)

Promotor:
Bert Vaes (Bert.Vaes@med.kuleuven.be - u0087897 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)

Hoofdonderzoeker:
Jean-Marie Degryse (Jan.Degryse@med.kuleuven.be - u0005966 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)

Faculteit:
Geneeskunde

Opleiding:
Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Het onderzoek is:
multicentrisch

De opdrachtgever is:
academisch (universiteit,...)

Het onderzoek is:
Het onderzoek is (gedeeltelijk) prospectief.

Het onderzoek is:
Prospectief observationeel onderzoek

Gebruikte methode:
verzamelen van persoonsgegevens

Achtergrond

Voorkamerfibrillatie (VKF) is de meest voorkomende cardiale aritmie, met een prevalentie van 1-5% in de algemene bevolking.[1] Deze prevalentie neemt toe met de leeftijd.[2] Het optreden van VKF gaat gepaard met een vijfmaal verhoogd risico op trombo-embolische (TE) cerebrovasculaire accidenten (CVA).[1,2] Patiënten die een hoog risico lopen op een CVA, door VKF in combinatie met comorbiditeiten, worden daarom best preventief behandeld met een oraal anticoagulans (OAC).[3,4] Om patiënten met een hoog tromboembolisch (TE) risico te identificeren wordt gebruikt gemaakt van de CHA_2DS_2-VASc-score: een preventieve behandeling is aangewezen bij CHA_2DS_2-VASc ≥ 1 (bij mannen) of ≥ 2 (bij vrouwen).[3,4] De CHA_2DS_2-VASc-score slaagt erin op nauwkeurige wijze het onderscheid te maken tussen enerzijds VKF-patiënten met een hoog TE risico, en anderzijds de “truly low risk”-patiënten die geen baat hebben bij behandeling met OAC.[5,6] Echter, in de praktijk blijkt de behandelingskeuze niet optimaal te correleren met de aanbevelingen volgens de CHA_2DS_2-VASc -score: zowel internationaal[7,8] als in de eerstelijnszorg in Vlaanderen[9] en Nederland[10] blijken patiënten met een hoog TE risico vaak onderbehandeld, en vice versa worden patiënten met een laag risico vaak overbehandeld (met aspirine of OAC).

Een oplossing voor dit probleem ligt mogelijk in de **medische informatietechnologie (MIT)**, en meer bepaald in het gebruik van clinical decision support (CDS) ingebouwd in het elektronisch medisch dossier (EMD): op basis van gegevens die de arts registreert, kan het EMD "on-the-spot" toepasbare, evidence-based informatie geven omtrent het meest aangewezen beleid, en/of een automatische waarschuwing ("alert") weergeven als de gekozen behandeling afwijkt van de richtlijn. CDS-systemen werden reeds geïmplementeerd in allerlei zorgcontexten, met bewezen positieve effecten op meerdere zorgprocessen.[11,12] CDS-systemen voor het voorschrijven en opvolgen van medicatie zijn het meest uitgebreid bestudeerd; beide zorgprocessen konden verbeterd worden door het implementeren van CDS.[13,14] Vooral wat betreft medicatiebewaking (waarschuwingen bij allergieën, interacties, e.d.) bleken CDS-systemen effectief.[15] Ook het proces van het aanvragen van screenings- of diagnostische tests werd door gebruik van soortgelijke CDS-systemen verbeterd.[16] Tot slot kan er ook verbetering geboekt worden op het vlak van preventieve zorg: zo kon in de eerstelijnszorg met behulp van CDS een hogere registratiegraad van cardiovasculaire risicofactoren bekomen worden binnen populaties met hartfalen.[17]

Echter, de effecten van CDS op klinische eindpunten ("patient outcomes" zoals mortaliteit, morbiditeit, etc.) zijn veel minder eenduidig: beschikbare studies zijn heterogeen qua methodiek, kwaliteit, en rapportering van eindpunten.[13,18,19] Desondanks tonen verschillende systematische reviews toch mogelijke positieve effecten van CDS op morbiditeit[20] - maar niet op mortaliteit.[21] In specifieke zorgcontexten zoals bijvoorbeeld de opvolging van type 2 diabetes mellitus-patiënten[22] tonen CDS-systemen eveneens ook hun potentiële meerwaarde wat betreft klinische eindpunten. Echter, specifiek binnen de context van management van anticoagulatietherapie bij VKF-patiënten is de meerwaarde van CDS nog onvoldoende beschreven: verschillende CDS-systemen rond anticoagulatietherapie zijn in ontwikkeling, zowel in de VS[23] als in de Benelux,[24] maar resultaten rond zowel procesmatige als klinische eindpunten zijn momenteel nog niet voorhanden.

Vraagstelling

Deze studie heeft als eerste en voornaamste doelstelling de **haalbaarheid** na te gaan van het implementeren van een CDS-systeem, dat besliskundige ondersteuning geeft bij het opstarten van anticoagulatietherapie bij VKF-patiënten. Om dit na te gaan wordt een CDS-systeem geïmplementeerd in geselecteerde Vlaamse huisartsenpraktijken; vervolgens gaan we het effect van deze CDS op het opstarten van anticoagulantia bij VKF-patiënten, en dit zowel op procesmatige als klinische eindpunten.

De gegevens vergaard in deze haalbaarheidsstudie zullen in tweede tijd toegepast kunnen worden in grotere studies binnen de Vlaamse eerstelijnszorg. Het secundaire doel van deze studie is daarom het opstellen van een **studieprotocol** voor een cluster-RCT binnen een grote referentiepopulatie in Vlaanderen (Intego), met als doel om op gerandomiseerde wijze het effect van het CDS-systeem op bovengenoemde procesmatige en klinische eindpunten te testen.

Methodologie

De interventie bestaat uit het implementeren van een CDS-systeem in de routine-praktijkvoering van de Vlaamse huisarts. Dit CDS-systeem zal de huisarts **gestandaardiseerd besliskundig advies** presenteren volgens de meest recente guidelines omtrent OAC-gebruik bij VKF-patiënten. We testen op deze manier een methode om "good clinical practice" te implementeren (interventie), in vergelijking met de huidige klinische praktijk (controle). Het CDS-systeem dat zal worden geïmplemeteerd is een **EBMeDS-script**, geschreven door Duodecim en aangepast aan de Vlaamse zorgcontext; dit script gaat bij elke VKF-patiënt na of de huidige behandeling in overeenstemming is met de aanbeveling volgens de CHA_2DS_2-VASc -score, en geeft een waarschuwing aan de zorgverlener als de behandeling aangepast zou moeten worden.[25]

Voor deze haalbaarheidsstudie wordt dit script in geselecteerde Vlaamse huisartsenpraktijken geïmplementeerd; selectie van de praktijken gebeurt op basis van het type EMD (compatibiliteit met het script), grootte van de patiëntenpopulatie en kwaliteit van de registratie van patiëntengegevens. De onderzochte deelpopulatie binnen deze praktijken zal bestaan uit alle patiënten in wiens EMD de **diagnose "VKF" geregistreerd** is. We onderzoeken binnen deze geselecteerde cohorte uitsluitend gegevens geregistreerd in de **patiëntendossiers** van deze patiënten, over een periode van enkele weken tot maanden

(nog te bepalen). Gedurende deze periode monitoren we *na implementatie* van het EBMeDS-script zowel **procesmatige eindpunten** (wijziging van behandelingskeuze, gekozen type anticoagulans, conformering met CHA_2DS_2-VASc -score, praktische aspecten m.b.t. uitrol en implementatie van CDS) als patiëntgerelateerde **klinische eindpunten** (kwaliteit INR-controle o.b.v. "tijd in therapeutische range" (TTR), incidentie TE complicaties en bloedingsevents, mortaliteit); we vergelijken deze eindpunten met de "baseline"-gegevens uit de patiëntendossiers van de cohorte (gemeten *vóór implementatie* van het EBMeDS-script). Alle genoemde parameters worden reeds routinematig geregistreerd in de patiëntendossiers van de onderzochte populatie, als onderdeel van de routine-praktijkvoering; er worden geen bijkomende parameters opgevraagd, noch bijkomende onderzoeken uitgevoerd.

Een vergelijkbare studie-opzet werd gehanteerd in de context van opvolging van diabetes mellitus, waarbij haalbaarheid en werkzaamheid van de implementatie van een EBMeDS-script reeds werd onderzocht.[26] In de context van het starten van een OAC-behandeling bij VKF-patiënten is dergelijk onderzoek nog niet voorhanden.

Referenties

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby J V, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA [Internet]. 2001 May 9 [cited 2014 Jun 8];285(18):2370–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11343485

2. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J [Internet]. 2006 Apr 2 [cited 2014 May 24];27(8):949–53. Available from: http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/27/8/949.long

3. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 May 24];33(21):2719–47. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922413

4. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2014 Mar 28 [cited 2014 Jun 4]; Available from: http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1854231

5. Lip GYH, Skjøth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral Anticoagulation, Aspirin, or No Therapy in Patients With Nonvalvular AF With 0 or 1 Stroke Risk Factor Based on the CHA2DS2-VASc Score. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2015 Mar 5 [cited 2015 Mar 11]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770314

6. Taillandier S, Olesen JB, Clémenty N, Lagrenade I, Babuty D, Lip GYH, et al. Prognosis in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc Score = 0 in a community-based cohort study. J Cardiovasc Electrophysiol [Internet]. 2012 Jul [cited 2015 Mar 18];23(7):708–13. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22268375

7. Lip GYH, Laroche C, Dan G-A, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. Europace

[Internet]. 2014 Mar [cited 2015 Mar 4];16(3):308–19. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24351881

8. Shantsila E, Wolff A, Lip GYH, Lane DA. Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. Br J Gen Pract [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Feb 23];65(630):e16–23. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4276003&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

9. Vanbeselaere V, Vaes B. The correlation between atrial fibrillation and multimorbidity in general practice : a registry-based retrospective cohort study. 2014;0–35.

10. Arts DL, Visscher S, Opstelten W, Korevaar JC, Abu-Hanna A, van Weert HCPM. Frequency and risk factors for under- and over-treatment in stroke prevention for patients with non-valvular atrial fibrillation in general practice. PLoS One [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Mar 19];8(7):e67806. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3702536&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

11. Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, Bristow E, Bastian L, Coeytaux RR, et al. Effect of clinical decision-support systems: a systematic review. Ann Intern Med [Internet]. 2012 Jul 3 [cited 2015 Feb 25];157(1):29–43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22751758

12. Lobach D, Sanders GD, Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, Bristow E, et al. Enabling health care decisionmaking through clinical decision support and knowledge management. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) [Internet]. 2012 Apr [cited 2015 Feb 11];(203):1–784. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126650

13. McKibbon KA, Lokker C, Handler SM, Dolovich LR, Holbrook AM, O'Reilly D, et al. The effectiveness of integrated health information technologies across the phases of medication management: a systematic review of randomized controlled trials. J Am Med Inform Assoc [Internet]. Jan [cited 2015 Feb 11];19(1):22–30. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3240758&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

14. McKibbon KA, Lokker C, Handler SM, Dolovich LR, Holbrook AM, O'Reilly D, et al. Enabling medication management through health information technology (Health IT). Evid Rep Technol Assess (Full Rep) [Internet]. 2011 Apr [cited 2015 Feb 16];(201):1–951. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126642

15. Robertson J, Walkom E, Pearson S-A, Hains I, Williamsone M, Newby D. The impact of pharmacy computerised clinical decision support on prescribing, clinical and patient outcomes: a systematic review of the literature. Int J Pharm Pract [Internet]. 2010 Apr [cited 2015 Mar 2];18(2):69–87. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20441116

16. Main C, Moxham T, Wyatt JC, Kay J, Anderson R, Stein K. Computerised decision support systems in order communication for diagnostic, screening or monitoring test ordering: systematic reviews of the effects and cost-effectiveness of systems. Health Technol Assess [Internet]. 2010 Oct [cited 2015 Mar 18];14(48):1–227. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034668

17. Peiris D, Usherwood T, Panaretto K, Harris M, Hunt J, Redfern J, et al. Effect of a computer-guided, quality improvement program for cardiovascular disease risk management in primary health care: the treatment of cardiovascular risk using electronic decision support cluster-randomized trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Mar 2];8(1):87–95. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25587090

18. Jaspers MWM, Smeulers M, Vermeulen H, Peute LW. Effects of clinical decision-support systems on practitioner performance and patient outcomes: a synthesis of high-quality systematic review findings. J Am Med Inform Assoc [Internet]. 2011 May 1 [cited 2015 Jan 31];18(3):327–34. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3078663&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

19. Garg AX, Adhikari NKJ, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. JAMA [Internet]. 2005 Mar 9 [cited 2014 Dec 21];293(10):1223–38. Available from:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755945

20. Blum D, Raj SX, Oberholzer R, Riphagen II, Strasser F, Kaasa S. Computer-Based Clinical Decision Support Systems and Patient-Reported Outcomes: A Systematic Review. Patient [Internet]. 2014 Nov 29 [cited 2015 Mar 2]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25432150

21. Moja L, Kwag KH, Lytras T, Bertizzolo L, Brandt L, Pecoraro V, et al. Effectiveness of computerized decision support systems linked to electronic health records: a systematic review and meta-analysis. Am J Public Health [Internet]. 2014 Dec [cited 2014 Dec 6];104(12):e12–22. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4232126&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

22. Cleveringa FGW, Gorter KJ, van den Donk M, van Gijsel J, Rutten GEHM. Computerized decision support systems in primary care for type 2 diabetes patients only improve patients' outcomes when combined with feedback on performance and case management: a systematic review. Diabetes Technol Ther [Internet]. 2013 Feb [cited 2015 Jan 10];15(2):180–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23360424

23. Deitelzweig SB, Jing Y, Swindle JP, Makenbaeva D. Reviewing a clinical decision aid for the selection of anticoagulation treatment in patients with nonvalvular atrial fibrillation: applications in a US managed care health plan database. Clin Ther [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2015 Feb 16];36(11):1566–73.e3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25438725

24. Arts DL, Abu-Hanna A, Büller HR, Peters RJG, Eslami S, van Weert HCPM. Improving stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Trials [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Mar 4];14:193. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3703259&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

25. Duodecim Medical Publications Ltd. Selection of antithrombotic therapy in atrial fibrillation on the basis of the CHA2DS2VASc score (EBMeDS scripts) [Internet]. 2014 [cited 2015 Mar 19]. Available from: http://www.ebmeds.org/web/guest/scripts?speciality=Cardiology&id=scr00770&lang=en&type=EBMEDS

26. Heselmans, a, Van de Velde, S., Ramaekers, D., Vander Stichele, R., & Aertgeerts, B. (2013). Feasibility and impact of an evidence-based electronic decision support system for diabetes care in family medicine: protocol for a cluster randomized controlled trial. Implement Sci, 8(1), 83. doi:10.1186/1748-5908-8-83

Bijlage 2

Advies OBC

Gunstig advies van OBC

Reg. nr.:
mp05103

Datum:
2015-05-18 11:07:18

Jan Gyselaers

Van:	An Stockmans <an.stockmans@icho.be>
Verzonden:	maandag 18 mei 2015 11:07
Aan:	Bert Vaes
CC:	Jan Gyselaers
Onderwerp:	Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven

Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven

Beste student
Dear student

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

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

Met vriendelijke groeten

An Stockmans