TIA (Transient Ischemic Attack) : Adaptatie van Duodecim richtlijn naar Belgische context

Philip Jansen, KULeuven

Tom Koninckx, KULeuven

Promotor: Professor Dr. Patrick Vankrunkelsven, KULeuven

Co-promotor: Martine Goossens, KULeuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

Abstract

TIA (Transient Ischaemic Attack) ICPC K89: Adaptatie van Duodecim richtlijn naar Belgische context.

Context: Dankzij de samenwerking tussen EBMPracticeNet en de Finse artsenorganisatie Duodecim kregen we de kans om binnen ons ManaMa project de Finse richtlijn omtrent TIA te adapteren naar de Belgische context zodoende Belgische huisartsen een wetenschappelijk onderbouwde richtlijn over het beleid bij patiënten met een TIA te voorzien. Daarna werd ook een flowchart opgesteld voor de praktische aanpak in de huisartsenpraktijk.

Onderzoeksvragen: Aanpassingen gebeurde aan de hand van vier klinische vragen. Deze werden door beide onderzoekers samen opgesteld. Deze masterproef bespreekt: 1) Welke medicamenteuze behandeling is aangewezen in het acute stadium van TIA? 2) Welke medicamenteuze behandeling is aangewezen post TIA? 3) Wat moet de huisarts bevragen en onderzoeken bij vermoeden van een TIA? 4) Wanneer en hoe verwijzen we patiënten met vermoeden van een TIA naar een specialistische setting?

Methode: De adaptatie van de richtlijn gebeurde volgens een strikt beschreven procedure. Wij volgden een draaiboek dat gebaseerd is op de "Adapte Manual and Resource Toolkit 2009". Vier klinische vragen werden opgesteld waarop de nieuwe richtlijn een duidelijk antwoord dient te bieden. Vervolgens werd door beide onderzoekers afzonderlijk een systematische zoektocht gevoerd naar wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen omtrent TIA. De weerhouden literatuur werd gescreend en na selectie werden de overgebleven richtlijnen door beide onderzoekers onafhankelijk van elkaar gewaardeerd door middel van het AGREE II instrument. Bij onenigheid werd na overleg een nieuwe score bepaald. Nadien werd voor elke klinische vraag de aanbeveling uit de verschillende richtlijnen opgelijst in een matrix samen met hun onderliggende evidentie en graad van aanbeveling. Ook de courantheid, toepasbaarheid en samenhang van de richtlijnen werden beoordeeld en opgelijst. Deze matrix werd goedgekeurd door EMBPracticeNet. In de adaptatiefase werd de Duodecim richtlijn aangepast.
Tijdens de implementatiefase werd de geadapteerde Duodecimrichtlijn ter discussie voorgelegd aan twee seminarie-groepen, vijf huisartspraktijken en aan één neurologisch team. Daarbuiten werden drie surveys opgesteld: één voor huisartsen, één voor HAIO's en één voor neurologen en assistenten neurologie. Een flowchart voor het beleid bij een TIA werd uitgewerkt en werd nadien in een website gegoten om deze zo eenvoudig te toetsen.

Resultaten: Een systematische literatuurstudie leverde meer dan 600 resultaten op. De titel en abstract werden bestudeerd en vergeleken met de inclusie-en exclusiecriteria. Na een grondige selectie bleven er zeven richtlijnen over. Deze zeven richtlijnen werden nadien met behulp van AGREE 2 beoordeeld. Waarna we besloten de beste drie richtlijnen te weerhouden: 1) NHG-Standaard Beroerte (NHG 2014), 2) Stroke (NICE 2008) en 3) National clinical guideline for stroke (RCP 2012). Vervolgens werd de Duodecimrichtlijn geadapteerd tot een nieuwe richtlijn. Ook werd er voor de nieuwe aanbevelingen een GRADE geformuleerd. In de geadapteerde versie ligt nu de nadruk op bewijskracht, toepasbaarheid en duidelijkheid van de richtlijn. Een flowchart voor het beleid bij een TIA werd opgesteld gebaseerd op de gegevens uit de geadapteerde richtlijn aangepast aan de feedback van de peerreview.

Conclusies: Ondanks dat het een zeer bekende pathologie betreft is de kennis bij huisartsen over het beleid bij TIA niet goed gekend. Een duidelijke wetenschappelijk onderbouwde richtlijn die de aanpak van de patiënt met TIA behandeld zou hier een hulp kunnen zijn. De adaptatie van de Finse Duodecimrichtlijn naar de Belgische context samen met de flowchart bieden een duidelijke handleiding in eerste lijn.

Sleuteltermen: TIA, ICPC K89

Inhoud

Abstract 3
Inhoud 4
1 Voorwoord 5
2 Inleiding 5
3 Methodologie 6
3.1 Screeningsfase 6
3.1.1 Definieer klinische vragen 6
3.1.2 Zoek naar relevante richtlijnen 6
3.1.3 Screen gevonden richtlijnen 6
3.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen 7
3.1.5 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adapatie 8
3.1.6 Nazicht door de leescommissie. 8
3.2 Adaptatiefase 8
3.2.1 Opmaken van een eerste versie 8
3.3 Implementatiefase 8
3.3.1 Peer review 8
3.3.2 Formuleren van praktijkconsensus 9
4 Resultaten 10
4.1 Screeningsfase 10
4.1.1 Definieer klinische vragen 10
4.1.2 Zoek naar relevante richtlijnen 10
4.1.3 Screen gevonden richtlijnen 12
4.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen 13
4.1.5 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adapatie 15
4.1.6 Nazicht door de leescommissie. 15
4.2 Adaptatiefase 16
4.2.1 Opmaken van een eerste versie 16
4.3 Implementatiefase 23
4.3.1 Peer review 23
4.3.2 Praktijkconsensus 24
4.3.3 Finaal nazicht door de leescommissie 37
5 Finale richtlijn 38
6 Discussie 42
6.1 Screeningsfase 42
6.2 Adaptatiefase 42
6.3 Implementatiefase 43
7 Conclusie 44
8 Bronnen 45
9 Bijlagen 48
9.1 Ethische commissie 48
9.2 Steekproef 49
9.3 Werkverdeling masterproef 50

1 Voorwoord

Vooreerst willen we onze promotor professor dokter Patrick Vankrunkelsven en copromotor Martine Goossens bedanken voor hun begeleiding bij onze masterproef. Daarnaast bedanken we elkaar voor de leuke en intense samenwerking bij het adapteren van deze richtlijn, het opstellen van een steekkaart en het ontwikkelen van een internetapplicatie. Tot slot gaat dank uit naar onze vriendinnen en familie voor hun steun en het nalezen van onze masterproef.

2 Inleiding

We kozen ervoor om een richtlijn aan te passen aangezien we wilden weten hoe richtlijnen in de praktijk tot stand komen. Welke stappen zijn er nodig? Hoe synthetiseert men van onsamenhangende literatuurbronnen naar een evidence-based en praktijkvriendelijke richtlijn? Bovendien maken we als huisarts veel gebruik van de evidencelinker van EBMPracticeNet. Hierdoor werken we als het ware mee aan een topic waar we later ook echt gebruik van gaan maken.

De transiënt ischemische aanval, of beter gekend TIA, is naar onze mening een ondergerapporteerde problematiek in de huisartsenpraktijk. De oorzaak ligt in het feit dat de symptomen kortdurend zijn. Dit zorgt ervoor dat een groot aantal patiënten zich niet of laattijdig zullen presenteren bij de huisarts. Hierdoor is de kennis betreffende dit onderwerp niet meer up-to-date bij vele artsen.

De prevalentie van beroerte is de afgelopen jaren als gevolg van de veroudering van de bevolking gestegen, terwijl de incidentie stabiel is gebleven. De incidentie van alleen TIA bedraagt 1,5 tot 2 per 1000 personen per jaar. In de leeftijdsgroep ouder dan 75 jaar stijgt de incidentie naar circa 13 per 1000 per jaar. De incidentie per leeftijdscategorie voor beroerte ligt hoger bij mannen dan bij vrouwen. Als gevolg van de hogere leeftijdsverwachting ligt de totale incidentie echter hoger bij vrouwen. Op basis van alleen demografische ontwikkelingen is de verwachting dat het absolute aantal personen met beroerte tussen 2010 en 2025 met 40 procent zal stijgen. Dit percentage wordt echter ook beïnvloed door onder andere veranderingen in leefstijl. [1,2]

Anderzijds is TIA is een neurologische urgentie daar de kans op ischemisch CVA gestegen is.[3,4] Na een TIA is het risico op ischemisch CVA na twee dagen en 90 dagen gestegen tot respectievelijk 9,9 % en 17,3 %.[5,6] De urgente correcte respons is noodzakelijk gezien TIA's vaak voorkomen in de uren en dagen voor een ischemisch CVA en onmiddellijke interventie na een TIA het risico op een CVA kan reduceren vergeleken met uitgestelde interventie.[7] Deze pathologie kan op die manier ernstige implicaties hebben op zowel de gezondheidsstatus van de patiënt als op het maatschappelijk kostenplaatje. Wegens de korte tijdspanne in combinatie met een hoge kans op CVA (vier tot tien procent in de eerste 48 uur na een TIA is het tijdig en correct handelen noodzakelijk.[5] Het lijkt ons daarom aangewezen om een handige richtlijn te ontwikkelen voor de eerstelijnsbehandeling zodoende een belangrijke gezondheidswinst te creëren.

3 Methodologie

Dit project werd begeleid door EBMPracticeNet waarvan een handleiding ter beschikking werd gesteld, namelijk het "Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be". Dit handboek is gebaseerd op de "Adapte Manual and Resource Toolkit 2009". Daarnaast werden er ook zes infomomenten georganiseerd waar meer uitleg, voorbeelden en feedback werden gegeven. Het basisdocument was een 'matrix' in Excel die bestond uit een uitgebreide tabel met verschillende tabbladen waarin de verschillende stappen van het proces elkaar opvolgen. Hierin werd iedere beslissing duidelijk gedocumenteerd zodat het hele proces kon worden gereconstrueerd en beoordeeld. Gedurende het tweejarige verloop van deze thesis werd in het eerste jaar de screeningsfase en adaptatiefase uitgevoerd. De screeningsfase bestaat uit het verzamelen van richtlijnbronnen en relevante internationale aanbevelingen, aangevuld met relevante Belgische aanbevelingen en recente wetenschappelijke studies.

3.1 Screeningsfase

3.1.1 Definieer klinische vragen

De huidige Duodecim richtlijn "transient ischaemic attack (TIA)" werd doorgenomen, waarna de voornaamste gebreken werden besproken met de promotor. Deze werden vertaald in vier klinische vragen zodoende de vergelijking met andere richtlijnen te vergemakkelijken. Een klinische vraag wordt volgens het PIPOH principe opgesteld (zie tabel). PIPOH-vragen schetsen het specifieke onderwerp en de onderdelen van het te onderzoeken onderwerp van de richtlijn. Ons doel was om een richtlijn te maken die vooral het juiste handelen in een potentiele urgente situatie in kaart brengt.

PIPOH	
Patient/Population	definitie van de patiëntenpopulatie
Interventions	welke interventie gebeurt er met de populatie
Professionals	welk beroep komt hiermee in aanraking
Outcomes	naar welke resultaten wordt er gekeken?
Healtcare Setting	in welke setting (eerste versus tweedelijn) speelt de interventie zich af?

3.1.2 Zoek naar relevante richtlijnen

Het verzamelen van bestaande richtlijnen over "TIA" gebeurde via zoektermen die werden opgesteld aan de hand van onze klinische vragen en de PIPOH's. We zochten naar internationale richtlijnen en Belgische EBM-informatie. We zochten met de trefwoorden "TIA" naar publicaties in de databanken van Guidelines International Network (G-I-N), TripDatabase, Cochrane reviews, National Guideline Clearinghouse (guideline.gov, USA), NICE Clinical Knowledge Summaries (UK), NHS (National Health Service, Verenigd Koninkrijk), KCE (Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg), HGR (Hoge Gezondheidsraad), FOD Gezondheidszorg (B), RIVIZ (B), Minerva (B), Domus Medica (B), NHG (N), en Farmaka (B) gezocht naar richtlijnen.

3.1.3 Screen gevonden richtlijnen

Zoals beschreven in het handboek adaptatie duodecim richtlijnen werden uit de richtlijnen (zie stap 2) zeven richtlijnen weerhouden voor een eerste screening.
De richtlijnen werden grondig doorgenomen en vergeleken, met onze PIPOH-elementen in het achterhoofd. Er werd rekening gehouden met de toepasbaarheid in de context (PIPOH, toepasbaarheid in België en eerste lijn) en recentheid van onderzochte richtlijnen. Dit bepaalde om de richtlijn uiteindelijk wel of niet weerhouden werd voor verdere adaptatie van de Duodecim richtlijn of om de richtlijn al dan niet te excluderen.

3.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen

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

De gevonden richtlijnen werden gescoord met behulp van AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation). Het AGREE Instrument werd ontwikkeld om de kwaliteit van richtlijnen te bevorderen. Het is een hulpmiddel voor richtlijnmakers en -gebruikers om de methodologie en transparantie van de richtlijnontwikkeling te beoordelen. De zeven gevonden richtlijnen werden elk van ons beiden onafhankelijk van elkaar geëvalueerd. De beoordelingen en de motivatie hiervoor werden in de matrix geregistreerd. Bij afwijkende scores tussen de twee beoordeelaars werd naar een consensus gezocht. Ook dit werd gedocumenteerd. Het AGREE II-instrument bestaat uit 23 items verdeeld over zes domeinen gevolgd door twee globale scoringsitems (‘Algemeen oordeel’). Elk domein beslaat een aparte dimensie van de kwaliteit van de richtlijnen. Elk item wordt gescoord op de volgende zevenpuntsschaal:

1 Zeer oneens	2	3	4	5	6	7 Zeer eens

Score 1 (zeer oneens) wordt gegeven als er geen informatie beschikbaar is die relevant is voor dit item of als de informatie zeer slecht gerapporteerd is. Score 7 (zeer eens) wordt gegeven als de kwaliteit van de verslaggeving uitzonderlijk goed is en als aan alle criteria en overwegingen wordt voldaan die zijn beschreven in de toelichting bij het item. De resultaten die onze richtlijnen scoorden met behulp van AGREE 2 kan u vinden in bijgevoegde matrix (USB-stick).

3.1.4.2 Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

Bij de Duodecim richtlijn en bij de twee weerhouden richtlijnen na AGREE II werd voor elke klinische vraag de inhoud, de onderliggende evidentie en de graad van aanbeveling geïnventariseerd.

3.1.4.3 Waardering van de aanbevelingen op courantheid

De aanbeveling werd gewaardeerd op courantheid. Voor de verschillende klinische vragen wordt nagegaan of de literatuur waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd nog up-to-date is door te zoeken naar de meest recent verschenen literatuur over dit onderwerp. Er werd gezocht of er nieuwe update-rapporten werden gepubliceerd en of er belangrijke recentere referenties waren waarmee rekening gehouden moest worden. Voor elke klinische vraag wordt een PICO opgesteld om de zoektocht systematisch te kunnen uitvoeren.

PICO	
Patient	definitie van de patiëntenpopulatie
Intervention	over welke interventie (of diagnostische test) gaat de klinische vraag
Comparison	waarmee wordt vergeleken
Outcome	uitkomst voor patiënt, uitkomst van het systeem en uitkomst voor de gezondheidszorg

3.1.4.4 Waardering van de aanbevelingen op samenhang

De samenhang van de aanbeveling wordt gewaardeerd volgens drie criteria:

1. Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?
2. De consistentie tussen geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en verwoorden?
3. De consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?

3.1.4.5 Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext

Naast een waardering van de inhoud werd elke aanbeveling ook beoordeeld op de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext, rekening houdend met de doelgroep, organisatie van de praktijk, terugbetaling en ondersteuning.

3.1.5 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adapatie

In deze stap werden de verschillende voorgaande evaluaties overlopen en werd besloten of de huidige Duodecim richtlijn al dan niet geadapteerd moest worden. Indien adaptatie nodig was, werd tijdens deze stap ook bepaald welke richtlijnen en/of aanbevelingen verder gebruikt zullen worden in het adaptatieproces. Indien tijdens deze stap nieuwe evidentie werd aangebracht, diende afgewogen te worden of deze invloed heeft op de al geselecteerde richtlijnen of aanbevelingen.

3.1.6 Nazicht door de leescommissie.

Alle gegevens die bekomen werden bij de uitvoering van stap één tot en met stap vijf werden in voornoemde matrix opgenomen en voorgelegd aan de leescommissie van EBMPracticeNet. Dit fungeerde als tussentijdse controle op het werkproces en de geselecteerde inhoud. Onze screeningsfase werd goedgekeurd en kon als grondwerk dienen voor de verdere fases mits een bredere argumentatie van bepaalde evaluatieprocessen.

3.2 Adaptatiefase

3.2.1 Opmaken van een eerste versie

Voor het ontwikkelen van de eerste versie wordt vertrokken vanuit de oorspronkelijke richtlijn van Duodecim. De aanbevelingen geformuleerd door Duodecim worden elk vergeleken met onze weerhouden aanbevelingen uit hoger beschreven onderzoeksproces. Wanneer de aanbevelingen van de Duodecim richtlijn nagenoeg overeenkomen met onze aanbevelingen, dienen er geen aanpassingen te gebeuren. Indien er echter noemenswaardige verschillen tussen beide kernboodschappen bestaan, en dit zowel op grond van achterliggende evidentie als op formulering, wordt de oorspronkelijke Finse richtlijn geadapteerd. Elke aanbeveling krijgt tevens een GRADE toegekend. Bij deze scoring wordt de aanbeveling beoordeeld op de kwaliteit van de achterliggende evidentie (lettercode A, B of C) en op de sterkte van aanbeveling (cijfercode 1 of 2).

3.3 Implementatiefase

3.3.1 Peer review

De richtlijn, zoals opgesteld in de hoger beschreven stappen, werd ter beoordeling voorgelegd aan een groep van gebruikers (zoals voorzien de doelgroep richtlijngebruikers). De opmerkingen van deze groep worden elk afzonderlijk behandeld en indien van toepassing worden er aanpassingen in de tekst aangebracht. De resultaten hiervan worden behandeld in het onderdeel ‘resultaten implementatiefase’.
We stelden onze richtlijn voor aan twee seminariegroepen, vijf huisartsengroepen en aan één neurologisch team. Op die manier kregen we enerzijds de mening te horen van een meer ervaren doelpubliek, anderzijds van jonge artsen die nog volop gebruik maken van richtlijnen bij patiëntcontacten. De opinie van artsen in de tweede lijn, met grote kennis van beroertezorg, kon hierbij niet ontbreken. Doel van deze peer review is om na te gaan wat de belemmerende en faciliterende factoren zijn voor implementatie van de richtlijn en van de flowchart in de dagelijkse praktijk. Dit gebeurde aan de hand van een aantal vooropgestelde vragen.
Tevens probeerden we kort onze richtlijn te presenteren op een wetenschappelijke avond van beroertespecialisten, bij de opening van de nieuwe stroke-afdeling van het UZ Gent. Dit kon jammerlijk genoeg niet doorgaan bij gebrek aan tijd. Achteraf konden we echter wel van gedachten wisselen met enkele experten ter zake. Hoewel dit weinig kon bijbrengen aan onze thesis was dit voor ons een mooie leerervaring.
Verder stelden we een flowchart op die gekoppeld werd aan de richtlijn, als praktische leidraad voor huisartsen.
Bovendien testten we de kennis op gebied van TIA eveneens bij huisartsen in opleiding en bij meer ervaren huisartsen. Hiervoor dienden de betrokken artsen een elektronische vragenlijst in te vullen. De resultaten werden door ons gebundeld en geïnterpreteerd.
Tot slot ontwikkelden we een internetapplicatie op basis van onze flowchart die toelaat om via een eenvoudig kliksysteem wetenschappelijk correct te handelen bij een patiënt die zich mogelijks presenteert met een TIA/CVA. Deze internetapplicatie zou idealiter moeten ingepast worden in het medisch dossier van iedere huisarts.

3.3.2 Formuleren van praktijkconsensus

3.3.2.1 Opstellen van een flowchart

Om voor huisartsen een praktische leidraad te creëren in hun aanpak bij het vermoeden van een TIA/CVA, werd een flowchart opgesteld. Zoals in stap acht vermeld, werd deze opgesteld voor de peer review en aangepast volgens de opmerkingen van de verschillende groepen, om tot het eindresultaat te komen. Bij het opstellen van de flowchart werd voornamelijk gefocust op welke manier men snel en adequaat tot een diagnose kan komen en bijgevolg vlug kan doorverwijzen en zo nodig behandelen. Anderzijds richtten we ons op de acute behandeling van een TIA en bieden we een handleiding als we patiënten in eigen beheer opvolgen.

3.3.2.2 Steekproef als project

Gelijktijdig met de verschillende stappen van de peer review werd een steekproef opgesteld om te peilen naar de kennis omtrent de aanpak van een TIA van verschillende huisartsen en huisartsen in opleiding in Vlaanderen. Deze vragenlijst werd elektronisch verzonden naar HAIO's uit twee seminariegroepen en naar drie huisartsengroepen in Vlaams-Brabant en twee huisartspraktijken in Oost-Vlaanderen.

Het opzet van deze steekproef was uitzoeken in welke mate huisartsen een systematische manier van anamnese, klinisch onderzoek en verwijsgedrag hanteerden bij vermoeden van een TIA/CVA. Tevens registreerden we welke behandeling artsen toepassen in de acute setting van een TIA en welke medicatie ze opstarten als secundaire preventie van een CVA.
De volledige vragenlijst van de enquête kan u terugvinden achteraan deze scriptie als bijlage nummer twee.

3.3.2.3 Analyse van de steekproefresultaten

De analyse van deze resultaten werd door ons gebundeld. Met behulp van Excel werden de resultaten grafisch voorgesteld in tabellen en grafieken.

3.3.2.4 Ontwikkeling van een internetapplicatie

Deze handige applicatie werd ontwikkeld op basis van de flowchart. De applicatie dient ingepast te worden in het medisch dossier van de huisarts. Zo kan elke huisarts eenvoudig, door het ingeven van de juiste patiëntkenmerken, patiënten met het vermoeden van een TIA/CVA wetenschappelijk correct benaderen.

4 Resultaten

4.1 Screeningsfase

4.1.1 Definieer klinische vragen

De huidige Duodecim richtlijn "Transient ischemic attack (TIA)" werd doorgenomen, waarna de voornaamste gebreken werden besproken met onze promotor. Deze werden vertaald in vier klinische vragen zodoende de vergelijking met andere richtlijnen te vergemakkelijken.
PIPOH vragen schetsen het specifieke onderwerp en onderdelen van het te onderzoeken onderwerp van de richtlijn. Ons doel was om een richtlijn te maken die vooral het juiste handelen in een potentiele urgente situatie in kaart brengt. Hoe herkennen? Wanneer verwijzen? Wat kan ik zelf doen? Na reflectie en aftoetsing bij onze promotor konden wij deze klinische vragen weerhouden om verder uit te werken.

Klinische vraag 1:Welke medicamenteuze behandeling is aangewezen in het acute stadium van TIA?	
Patient/Population	Recente (< 48u) doorgemaakte TIA
Interventions	Medicamenteuze behandeling (acuut)
Professionals	Huisartsen
Outcomes	Recidieven/Mortaliteit/Morbiditeit
Healtcare Setting	Eerste lijn

Klinische vraag 2: Welke medicamenteuze behandeling is aangewezen post TIA?	
Patient/Population	Doorgemaakt TIA
Interventions	Medicamenteuze behandeling (na acute stadium)
Professionals	Huisartsen
Outcomes	Recidieven/Mortaliteit/Morbiditeit
Healtcare Setting	Eerste lijn

Klinische vraag 3: Wat moet de huisarts bevragen en onderzoeken bij vermoeden van een TIA?	
Patient/Population	Patiënten met vermoeden van een TIA
Interventions	Aanwezigheid van hemiparese, afasie, dysarthrie, duizeligheid, diplopie, dysfagie, blindheid (= symptomen TIA)
Professionals	Huisartsen
Outcomes	Diagnose TIA
Healtcare Setting	Eerste lijn

Klinische vraag 4: Wanneer en hoe verwijzen we patiënten met vermoeden van een TIA naar een specialistische setting?	
Patient/Population	Patiënten met vermoeden van een TIA
Interventions	(tijd tot) Specialistische diagnostiek (CT, NMR, ...)
Professionals	Huisartsen
Outcomes	Mortaliteit, cardiovasculaire morbiditeit
Healtcare Setting	Eerste lijn

4.1.2 Zoek naar relevante richtlijnen

Het verzamelen van bestaande richtlijnen over "TIA" gebeurde via zoektermen die werden opgesteld aan de hand van onze klinische vragen en de PIPOH's. We zochten naar internationale richtlijnen en Belgische EBM-informatie. We zochten met de trefwoorden "TIA" naar publicaties in de databanken van Guidelines International Network (G-I-N), TripDatabase, Cochrane reviews, National Guideline Clearinghouse (guideline.gov, USA), NICE Clinical Knowledge Summaries (UK), NHS (National Health Service, Verenigd Koninkrijk), KCE (Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg), HGR (Hoge Gezondheidsraad), FOD Gezondheidszorg (B), RIVIZ (B), Minerva (B), Domus Medica (B), NHG (N), en Farmaka (B) gezocht naar richtlijnen. Naast de Duodecim richtlijn werden zeven richtlijnen weerhouden.

4.1.2.1 Uitgewerkte zoekstrategie naar relevante richtlijnen

In sommige databanken was het aantal hits groter en werden extra inclusiecriteria gehanteerd of werd gekozen om gericht, op basis van de klinische vragen, naar richtlijnen te zoeken. Hieronder de uitgewerkte zoekstrategie.

=> http://www.evidence.nhs.uk/
Zoeken met de term "TIA" bracht 4717 resultaten op. Daarom werd als bijkomende filter "guidelines", "accredited" en "clinical" gebruikt waarna het aantal zoekresultaten gereduceerd kon worden tot 194. Bij het overlopen van de titels van de bekomen richtlijnen, werden drie relevante richtlijnen weerhouden:

1. Stroke and transient ischemic attack in over 16s: diagnosis and initial management - guidance (CG68) National Institute for Health and Care Excellence - NICE - 23 July 2008

2. Guideline 108: Management of patients with stroke or TIA: Assessment, investigation, immediate management and secondary prevention - Full guideline [PDF] Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN - 01 December 2008

3. Stroke guidelines Source: Royal College of Physicians of London - RCP - 03 September 2012

=> http://www.g-i-n.net
Zoeken met de term "TIA" bracht vier resultaten op na gebruik van bijkomende filters "dutch" "english"en "guideline" werd dit teruggebracht tot één resultaat.

1. Guideline 108: Management of patients with stroke or TIA: Assessment, investigation, immediate management and secondary prevention - Full guideline [PDF] Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN - 01 December 2008

=> http://www.guideline.gov/
Zoeken met de term "TIA" bracht 34 resultaten op. Daarom werden als bijkomende filters "diagnosis", "treatment" en "management" gebruikt waarna het aantal zoekresultaten 30 was. Bij het overlopen van de titels van de bekomen richtlijnen, werd één relevante richtlijn weerhouden.

1. Stroke and transient ischemic attack in over 16s: diagnosis and initial management - guidance (CG68) National Institute for Health and Care Excellence - NICE - 23 July 2008

=> https://www.tripdatabase.com/
Zoeken met de term "TIA" bracht 9267 resultaten op. Daarom werd als bijkomende filter "guidelines" gebruikt waarna het aantal zoekresultaten gereduceerd kon worden tot 478. Bij het overlopen van de titels van de bekomen richtlijnen, werden zes relevante richtlijnen weerhouden:

1. Stroke and transient ischemic attack in over 16s: diagnosis and initial management - guidance (CG68) National Institute for Health and Care Excellence - NICE - 23 July 2008

2. Guideline 108: Management of patients with stroke or TIA: Assessment, investigation, immediate management and secondary prevention - Full guideline [PDF] Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN - 01 December 2008

3. Stroke guidelines Source: Royal College of Physicians of London - RCP - 03 September 2012

4. Canadian stroke best practice recommendations: acute inpatient stroke care guidelines, update 2015 - CMA Infobase (Canada)2015

5. Guideline Summary: Diagnosis and initial treatment of ischemic stroke. [Institute for Clinical Systems Improvement] info@guidelines.gov (NGC)2013

6. Clinical guidelines for stroke and TIA management - a guide for general practice - The Royal Australian College of General Practitioners 2008

=> http://www.health.belgium.be/ en https://kce.fgov.be gaven respectievelijk drie en zes resultaten. Hieruit kon geen relevante informatie weerhouden worden.

=> http://www.minerva-ebm.be/ gaf de term "TIA" 34 resultaten, echter geen guideline, enkele updates maar de meeste die nuttig konden zijn waren te oud van datum in vergelijking met andere bronnen.

=> http://www.farmaka.be/ en http://www.riziv.fgov.be/ gaf de term "TIA" nul resultaten.

=> http://www.bcfi.be/ werd de term "transiënt" gebruikt. Dit gaf tien resultaten. De term "TIA" kon niet worden gebruikt aangezien dit ontelbare resultaten gaf. Vooral de update transparantie fiche van 2013 Secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten was goed.

4.1.2.2 Besluit zoekstrategie

Onze volledige zoekactie leverde 647 resultaten op. Het grootste deel van de bekomen resultaten werd geëxcludeerd omwile van hun scope. Bij de overgebleven bronnen werd de titel en de abstract bestudeerd en vergeleken met onze PIPOH-elementen. We kwamen uiteindelijk tot een resultaat van zeven goede richtlijnen. Hiernaast selecteerden we zeven Belgische bronnen die in een latere fase gebruikt werden als aanvullende informatie. In onderstaande tabel wordt weergegeven hoe in de verschillende databanken informatie over het onderwerp werd opgezocht, hoeveel resultaten bekomen werden en hoe uiteindelijk de richtlijnen weerhouden werden.

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)
G-I-N	TIA "dutch" "english"en "guideline"	1	SIGN
Guideline.gov	TIA Diagnosis, Treatment en Management	30	NICE
Evidence.nhs.uk	TIA filter "guidelines", "accredited" en "clinical"	86	3 goede (1 nieuwe: national clinical guidelines van RCP)
Trip Database	TIA guidelines	478	6, 3 die we reeds hadden, ICSI, australian royal college en CMA erbij
KCE	TIA	6	Geen bruikbare informatie
HGR-CSS	TIA	2	Geen bruikbare informatie
Minerva	TIA	34	Geen echte richtlijnen, wel korte specifieke updates
Farmaka	TIA	0	/
Riziv	TIA	0	/
Bcfi/folia	Transient	10	2 bruikbare folias (Belgische zorgcontext)
FOD Volksgezondheid	TIA	0	Geen bruikbare informatie

4.1.3 Screen gevonden richtlijnen

Zoals beschreven in het handboek "adaptatie duodecim richtlijnen" werden uit de richtlijnen (zie stap 2) zeven richtlijnen weerhouden voor een eerste screening (zie onderstaande tabel).

Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	Organisatie	Land	Publicatie-jaar
NHG-Standaard Beroerte	NHG	NL	2013
Stroke Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischemic attack (TIA)	NICE	UK	2008
Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention	SIGN	Schotland	2008
Clinical guidelines for stroke management	NSF	Australië	2010
National clinical guideline for stroke	RCP	UK	2012
Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Hyperacute Stroke Care Guidelines, Update 2015	WSO	Canada	2015
Diagnosis and Initial Treatment of Ischemic Stroke	ICSI	US	2012

De richtlijnen uit bovenstaande tabel werden grondig doorgenomen en vergeleken met onze PIPOH-elementen in het achterhoofd. Er werd rekening gehouden met de toepasbaarheid in de context (PIPOH, toepasbaarheid in België en eerste lijn) en recentheid van onderzochte richtlijnen. Dit bepaalde of de richtlijn uiteindelijk wel of niet weerhouden werd voor verdere adaptatie van de duodecimrichtlijn en de redenen om de richtlijn al dan niet te excluderen.

Uiteindelijk werden vier relevante richtlijnen weerhouden voor verdere adaptatie van de duodecim richtlijn.

Organisatie	+/-	Periode research	Positief	Negatief
NHG	+	2013	Zeer goede gepaste richtlijn, recente updates, taal	
NICE	+	10/2007	Zeer goede gepaste richtlijn, uitgebreid,	Veroudering
SIGN	+	10/2007	Goede richtlijn, juiste setting	Veroudering
NSF	-	08/2009	Eerste lijn, duidelijke grading	Veroudering, vooral acuut, kort
RCP	+	04/2012	Uitstekend, gelijkend op de NICE, recent, uitgebreid	
WSO	-	02/2012	Recent	Kort, geen secundaire, vooral tweede lijn
ICSI	-	2015	Uitgebreid	Enkel acuut aspect, vooral tweede lijn

4.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen

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

De zeven weerhouden richtlijnen werden door beide onderzoekers gescreend met gebruik van het AGREE II-instrument. Deze kwaliteitsevaluatie leverde één zeer goede, vier goede en twee matige richtlijnen op.

=> zeer goede richtlijn**:** *Stroke Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (NICE)*
=> goede richtlijn**:** *NHG-standaard 'BEROERTE', Clinical guidelines for stroke management 2010 (NSF), Diagnosis and Initial Treatment of Ischemic Stroke (ICSI), National clinical guideline for stroke*
=> matige richtlijn**:** *Hyperacute Stroke Care Guidelines (Canadian guideline), Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention (SIGN)*

Het doel was om de twee beste richtlijnen te betrekken in het adaptatieproces. Het spreekt voor zich dat we de *NICE* richtlijn selecteerden. Deze richtlijn scoorde zowel globaal als op ieder deelgebied afzonderlijk de hoogste score. Tevens was er geen incongruentie tussen beide onderzoekers.
De twee matige richtlijnen konden eenvoudig geschrapt worden. De *Canadian guideline* scoorde slecht op "scope en doel" en op de toepasbaarheid van de aanbevelingen. De *SIGN guideline* werd niet weerhouden wegens een povere beschrijving van mogelijke conflicterende belangen en de onafhankelijkheid van de uitgevers werd niet aangehaald.
We opteerden om de *NHG-standaard beroerte* te weerhouden uit vier min of meer evenwaardige richtlijnen. Deze richtlijn scoorde slechts goed omwille van het feit dat de toepasbaarheid bij NHG niet per standaard wordt beschreven. Er bestaat wel een algemeen bestand dat van toepassing is op alle NHG-richtlijnen. Tevens is de toepasbaarheid in de praktijk van deze Nederlandse richtlijn één van de sterke troeven. De guideline van RCP werd volgens de AGREE ook zeer goed gescoord. Deze vertoont echter veel gelijkenissen met de *NICE* guideline maar is recenter en uitgebreider omtrent de secundaire preventie. Daarom werd deze ook regelmatig geraadpleegd.

Het hele proces op basis van AGREE II is te vinden in de bijgevoegde matrix. (USB-stick)

4.1.4.2 Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

Bij de Duodecim richtlijn en bij de twee weerhouden richtlijnen na AGREE II werd voor elke klinische vraag de inhoud, de onderliggende evidentie en de graad van aanbeveling geïnventariseerd. De Duodecim richtlijn gaf slechts een niveau van evidentie weer op de aanbeveling met betrekking tot de secundaire preventie.
De NICE-richtlijn gaf voor de meeste kernboodschappen zowel het niveau van evidentie als de graad van aanbeveling weer.
De NHG-standaard toonde noch een niveau van evidentie noch een graad van aanbeveling.

4.1.4.3 Waardering van de aanbevelingen op courantheid

De duodecim richtlijn werd voor het laatst ge-updatet in september 2010. Als literatuur weerhouden ze enkel Cochrane reviews. Hiervan hebben de meeste geen betrekking op de eerste lijn. Enkel volgende reviews voldoen aan de nodige vereisten.

> => Antiplatelet drugs may prevent stroke after carotid endarterectomy.
> => Low intensity oral anticoagulation appears to be no more effective than antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin in the prevention of further vascular events. High intensity anticoagulation significantly increases the risk of bleeding.
> => Ticlopidine and clopidogrel are slightly but significantly more effective than aspirin in preventing serious vascular events in high-risk individuals (and specifically in TIA/stroke patients). Clopidogrel and aspirin plus dipyridamole are as effective in reducing the risk of recurrent stroke. The risk of major haemorrhagic events, including intracranial haemorrhage, is lower with clopidogrel.

De *NICE* richtlijn werd de laatste maal herzien in september 2015. Hun geselecteerde bronnen werden niet gewijzigd. Elke nieuwe herziening wordt volledig besproken: welke nieuwe literatuur werd gevonden, welke nieuwe studies werden gebruikt. Dit wordt allemaal zeer overzichtelijk genoteerd en kan gemakkelijk worden teruggevonden. We vonden in de huidige literatuur geen grote discrepanties met de aanbevelingen uit deze richtlijn.
De "National clinical guideline for stroke" dateert van 2012, bepaalde zaken werden getoetst aan de recentere literatuur maar hier bleek niet veel veranderd te zijn.
De *NHG* standaard "Beroerte" werd voor de eerste maal geschreven in december 2013. Deze richtlijn vervangt beide voorgaande richtlijnen TIA en CVA. Geen recentere nuttige bronnen konden toegevoegd worden.

4.1.4.4 Waardering van de aanbevelingen op samenhang

Bij de oorspronkelijke richtlijn is de voorradige literatuur dermate beperkt dat we hierover geen uitspraak kunnen doen. Over de secundaire preventie waar toch beperkte bronnen beschreven zijn de corresponderen

de aanbevelingen met de achtergrondinformatie. De zoektermen die echter aan de basis liggen van hun resultaten zijn niet weergegeven.

De zoektermen van de *NICE* richtlijn verwijzen rechtstreeks naar onze PIPOH-elementen die een antwoord geven op onze klinische vragen. De auteurs nemen letterlijk de evidentie over van de geselecteerde literatuur. De relevante studies worden eveneens besproken en de bekomen resultaten zijn tot in detail verklaard. De aanbevelingen wijken niet af van de evidentie. We krijgen een objectieve weergave van de resultaten van de literatuur en hoe deze daadkrachtig te gebruiken.

De gebruikte zoektermen zijn eveneens vermeld bij de *NHG* standaard. Toch kunnen we stellen dat deze algemener zijn dan bij de *NICE* richtlijn. Hier moeten we zelf de concrete informatie distilleren uit de bekomen resultaten. De gevonden evidentie wordt evenwel correct geïnterpreteerd. De formulering pasten de auteurs aan om een vlot leesbaar geheel te creëren. Dit maakt de aanbeveling makkelijker toepasbaar.

4.1.4.5 Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext

De duodecim richtlijn is nagenoeg niet toepasbaar in de eerste lijn voor het luik diagnostiek en doorverwijzing. Ze geeft enkel een lijst van symptomen weer die bij een TIA kunnen passen. Een houvast voor de huisarts wordt hier niet gegeven. Wat betreft de acute behandeling is er eveneens geen correcte aanbeveling voor handen. De secundaire preventie die wordt aangehaald kan echter wel toegepast worden in ons zorgsysteem.

De aanbevelingen volgens *NICE/National clinical guideline* zijn absoluut toepasbaar op het gebied van acute en chronische behandeling van TIA-patiënten, met de uitzondering van de recente wijziging van terugbetaling in België (zie verder). Inzake diagnostiek en verwijzing merken we op dat er niet in elk perifeer ziekenhuis een MRI-scan aanwezig is. Tevens is er in de kleinere ziekenhuizen geen gespecialiseerde TIA/CVA unit voorzien. Dit impliceert dat de verwijzing bij voorkeur naar geen gespecialiseerde setting dient te gebeuren.

Voor de *NHG* standaard maken we hierbij dezelfde opmerking.

4.1.5 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adapatie

In deze stap werden de verschillende, voorgaande evaluaties overlopen en werd besloten of de huidige Duodecim richtlijn al dan niet geadapteerd moest worden. Indien adaptatie nodig was, werd tijdens deze stap ook bepaald welke richtlijnen en/of aanbevelingen verder gebruikt zullen worden in het adaptatieproces. Indien tijdens deze stap nieuwe evidentie werd aangebracht, diende afgewogen te worden of deze invloed heeft op de al geselecteerde richtlijnen of aanbevelingen.

Uit voorgaand evaluatieproces blijkt ontegensprekelijk dat elke aanbeveling van de Duodecim richtlijn voor elk van de vier klinische vragen aangepast moet worden. Niet alleen ontbreekt hierbij het niveau van evidentie en de graad van aanbeveling, ook zijn de aanbevelingen niet gericht op de eerstelijnsgeneeskunde. Ze bieden geen leidraad voor de huisarts.
We baseren ons hoofdzakelijk op de *NICE* richtlijn aangezien deze volgens het evaluatieproces superieur is. Waar nodig vullen we aan met de *NHG* standaard om tot een duidelijke en vlot toepasbare richtlijn te komen. Kleine nuances zullen indien nodig aangevuld worden uit tertiaire bronnen.

4.1.6 Nazicht door de leescommissie.

Alle gegevens die bekomen werden bij de uitvoering van stap 1 tot en met stap 5 werden in voornoemde matrix opgenomen en voorgelegd aan de leescommissie van EBMPracticeNet. Dit fungeerde als tussentijdse controle op het werkproces en de geselecteerde inhoud. Onze screeningsfase werd goedgekeurd en kon als grondwerk dienen voor de verdere fases mits een bredere argumentatie van bepaalde evaluatieprocessen.

4.2 Adaptatiefase

4.2.1 Opmaken van een eerste versie

Voor het ontwikkelen van de eerste versie wordt vertrokken vanuit de oorspronkelijke richtlijn van Duodecim. De aanbevelingen geformuleerd door Duodecim worden elk vergeleken met onze weerhouden aanbevelingen uit bovenstaand onderzoeksproces. Wanneer de aanbevelingen van de Duodecim richtlijn nagenoeg overeenkomen met onze aanbevelingen, dienen er geen aanpassingen te gebeuren. Indien er echter noemenswaardige verschillen tussen beide kernboodschappen bestaan, en dit zowel op grond van achterliggende evidentie als op formulering, wordt de oorspronkelijke Finse richtlijn geadapteerd. Elke aanbeveling krijgt tevens een GRADE toegekend. Bij deze scoring wordt de aanbeveling beoordeeld op de kwaliteit van de achterliggende evidentie (lettercode A, B of C) en op de sterkte van aanbeveling (cijfercode 1 of 2).

Hieronder geven we voor elke klinische vraag de oorspronkelijke aanbevelingen en onze geadapteerde aanbevelingen weer met bijhorende GRADE. We beschrijven tevens waarom we kozen om de initiële aanbevelingen aan te passen. De wijze waarop de GRADE bepaald werd, nemen we op in onze matrix.

=> ***Klinische vraag 1: Welke medicamenteuze behandeling is aangewezen in het acute stadium van TIA?***

A) Oorspronkelijk aanbevelingen:
Antitrombotische medicatie

- Aspirine moet worden toegediend, zelfs als een TIA alleen vermoed wordt, tenzij er contra-indicaties zijn. **A**
- De opties voor anti-trombotische medicatie bestaan uit een combinatie van aspirine en dipyridamol 25/200 mg tweemaal daags, clopidogrel 75 mg eenmaal daags, of aspirine alleen.[A]
- Indien een nieuw vasculair event plaatsvindt tijdens antitrombotische therapie, moet de etiologie en de aanpak van risicofactoren opnieuw worden beoordeeld. Een verandering in antitrombotische therapie is geen goede maatregel op zich.
- De aspirine/dipyridamol combinatie en clopidogrel zijn even effectief. Een andere indicatie voor clopidogrel is een gelijktijdige perifeer arterieel vaatlijden. De indicatie voor clopidogrel in de behandeling van coronaire hartziekte moeten ook mee in rekening worden gebracht.
- TIA als zodanig is een indicatie voor statinetherapie, maar vooral wanneer de patiënt een symptomatische arteriële aandoening heeft (sclerose van de arteria carotis of coronaire hartziekte) moet een statine worden voorgeschreven, zelfs als de lipidenwaarden normaal zijn.

Antistollingstherapie

- Een TIA van cardiale oorsprong vereist warfarinetherapie, die bij voorkeur wordt gestart onder heparinetherapie om de protrombotische toestand, die bij het aanvangen van de warfarinetherapie hoort, te vermijden. [A]
- Als de oorsprong van een TIA niet cardiaal is, zou warfarine voordeling kunnen zijn gedurende de eerste drie maanden, maar er is geen evidence om deze indicatie te staven. **A**
- Een CT-scan van het hoofd moet altijd worden uitgevoerd vóór aanvang van een antistollingstherapie.

B) Geadapteerde aanbevelingen:

1. Start onmiddellijk met aspirine 160 mg per dag als de verschijnselen verdwenen zijn[5], tenzij contra-indicaties (allergie, intolerantie, actieve maagulcera) (Grade 1A). Een alternatief voor aspirine is clopidogrel 300 mg éénmaal per dag. Na twee weken dient de definitieve anti-aggregerende therapie te worden opgestart (zie verder). Indien de patiënt al trombocytenaggregatieremmers of orale anticoagulantia gebruikt worden deze in ongewijzigde dosering gecontinueerd. Het opstarten van anti-aggregantia dient ook te gebeuren indien de patiënt zich achteraf pas presenteert. Associeer een protonpompinhibitor bij een patiënt met voorgeschiedenis van maagulcera en/of maagbloeding.
Start geen anti-aggregantia indien de verschijnselen nog aanwezig zijn. Een bloeding middels beeldvorming dient eerst uitgesloten te worden. Dit geldt ook voor patiënten die slechts geringe uitvalsverschijnselen hebben. De patiënt komt mogelijk nog in aanmerking voor intraveneuze trombolyse. De toediening van acetylsalicylzuur geeft bij intraveneuze trombolyse een grotere kans op intracerebrale bloedingen.

2. Statine: Patiënten die voor TIA reeds statine namen, dienen deze te continueren (Grade 2C). Bij alle andere patienten dient atorvastatine 80 mg te worden gestart ongeacht serum LDL ter secundaire preventie.

3. Bloeddruk: bij patiënten die niet in aanmerking komen voor trombolyse raden wij aan de hypertensie enkel te behandelen bij systolische/diastolische drukken >220/120 mm Hg, of indien er een andere duidelijke indicatie is voor antihypertensiva (actief cardiovasculair leiden, aorta dissectie, pre-eclampsie etc.)[8] (Grade 2C). Indien er acute verhoging is van de bloeddruk kan dit noodzakelijk zijn om de perfusie van de ischemische gebieden te vrijwaren. Bij patienten die reeds antihypertensiva namen mogen deze hervat worden na 24 uur. De chronische aanpak ter secundaire preventie is fundamenteel anders.

Opmerking: Anticoagulatie mag niet routinematig gestart worden na een TIA. Patiënten bij wie sprake is van voorkamerfibrilleren of een andere cardiale emboliebron komen in aanmerking voor behandeling met orale anticoagulantia (Grade 2C). Eerst moet een bloeding middels aanvullend onderzoek worden uitgesloten alvorens hiermee wordt gestart. Schrijf in afwachting hiervan acetylsalicylzuur voor indien de verschijnselen verdwenen zijn.

C) Toelichting:

1. De oorspronkelijke aanbeveling geeft geen uitleg over welke behandeling er acuut moet worden gestart. De behandeling die aanbevolen wordt in de originele richtlijn is niet geschikt in de acute fase en hoort eigenlijk hier niet thuis. Echter als je de richtlijn bekijkt, is dit niet duidelijk. De correcte acute behandeling bij TIA is in de originele richtlijn dus eigenlijk volledig afwezig. Het opstellen van deze aanbeveling was niet eenduidig, aangezien het onderscheid tussen TIA en CVA initieel vaak moeilijk te maken is.

2. Omtrent de timing van het opstarten van een statine in de acute fase is veel discussie. Algemeen wordt aangenomen dat het veilig is om het statine na 48 uur te starten (CDG). In de hyperacute fase wordt beter geen statine gestart.[9]

Wel is duidelijk dat de indien een statine wordt genomen deze moet worden gecontinueerd.[10-14]

=> *Klinische vraag 2: Welke medicamenteuze behandeling is aangewezen post TIA?*

A) Oorspronkelijk aanbevelingen:

- Antitrombotische medicatie en statines A evenals antihypertensiva (in het bijzonder ACE-remmers en angiotensine-II receptorblokkers) zijn bewezen effectief om CVA en TIA te voorkomen. Betablokkers mogen niet voorgeschreven worden zonder indicatie. Afhankelijk van de oorzaak kunnen gemiddeld 80-90% van de arteriële events voorkomen worden door een combinatie van verschillende secundaire preventiemaatregelen.
- De meest effectieve enkele maatregel in secundaire preventie is het verlagen van de bloeddruk. Ook andere patiënten dan die met hypertensie hebben voordeel.
- De belangrijkste veranderingen in levensstijl zijn stoppen met roken, een vetarm dieet, behandeling van overgewicht en meer lichaamsbeweging.

B) Geadapteerde aanbevelingen:

Het risico van een CVA na een TIA is zo groot dat preventieve medicamenteuze aanpak verantwoord is. Hier wordt de medicamenteuze aanpak besproken die dient opgestart te worden na een TIA ter preventie van progressie naar een CVA. Belangrijk om op te merken is dat hierbuiten nog aanpassingen dienen te gebeuren om de andere risicofactoren te elimineren. Deze vallen echter buiten het bereik van dit punt. De belangrijkste behandelbare risicofactoren voor CVA zijn: hypertensie, diabetes mellitus, roken en dyslipidemie[15-17]. Belangrijk maar on-behandelbaar zijn: leeftijd, ras, geslacht, familiale belasting en genetica.[18-21]

1. Anti-aggregantia: Na een TIA dient te worden gestart met anti-aggregantia (Grade 1A). Acetylsalicylzuur éénmaal daags 80 mg plus dipyridamol tweemaal daags 200 mg (Grade 2A). Een alternatief is monotherapie clopidogrel éénmaal daags 75 mg (Grade 2A). Bij intolerantie raden we monotherapie acetylsalicylzuur éénmaal daags 80 mg aan. De dosis van acetylsalicylzuur van de acute fase (160mg) dient veertien dagen gegeven te worden. Hierna kan overgeschakeld worden op 80 mg. Dipyridamol dient na veertien dagen geassocieerd te worden. De eerste twee weken éénmaal daags 200 mg, hierna tweemaal daags 200 mg. De associatie van acetylsalicylzuur plus clopidogrel is niet effectiever en geeft meer bloedingen. Deze combinatie wordt afgeraden (Grade 1A).

Opmerking: Ook al is de behandeling met clopidogrel recent goedkoper geworden, wordt het beter verdragen en is het gebruiksgemak groter (één pil in plaats van drie), is clopdidogrel in de acute fase na een TIA minder onderzocht. Daarnaast is de meerwaarde van de combinatiebehandeling acetylsalicylzuur en dipyridamol boven monotherapie met acetylsalicylzuur overtuigender aangetoond dan de eventuele meerwaarde van clopidogrel boven acetylsalicylzuur. In deze richtlijn raden we aan de keuze te baseren op contra-indicaties en tolerantie van de medicatie.

2. Orale anticoagulantia: niet gerechtvaardigd in de secundaire preventie van cerebrovasculair accident bij patiënten zonder voorkamerfibrillatie of een andere cardiale emboliebron.

3. Cholesterol: atorvastatine 80 mg ongeacht de LDL-waarde (Grade 2B). Indien deze niet verdragen wordt, kiest men atorvastatine 10 tot 20 mg of simvastatine 20 tot 40 mg daags. Lipidenverlagende medicatie leidt tot een reductie van de kans op een herseninfarct en andere cardiovasculaire gebeurtenissen. Als zelfs lage dosissen statine niet verdragen worden kan een fibraat overwogen worden.

Opmerking: cholesterolverlaging door andere middelen dan statine (zoals fibraten en dieet) hebben geen significante impact op de secundaire preventie van CVA bij patienten met verhoogde cholesterol. Het is plausibel dat het beschermend effect van een statine te wijten is aan een antitrombotische werking eerder dan aan cholesterolverlaging.

4. Bloeddrukregeling: Beleid rond bloeddruk in de chronische fase is fundamenteel verschillend van de aanpak in de acute fase. Vanaf enkele dagen na een TIA starten met antihypertensive therapie als de bloedrukwaarden $\geq$140 mm Hg systolisch of $\geq$90 mm Hg diastolisch (Grade 1A). Binnen veertien dagen dienen bloeddrukken consistent onder 130/80 mm Hg te liggen. Bij patienten die reeds antihypertensiva namen, mogen deze hervatten na enkele dagen. Hoe strikt de bloeddruk precies moet geregeld worden, is onduidelijk. Niet enkel de absolute hoogte van de bloeddruk, maar ook de mate van bloeddrukverlaging is van belang. Bij iedereen met drukken >120/>70 mm Hg raden we aan om de bloeddruk met 10 mm Hg systolisch en/of 5 mm Hg diastolisch te doen dalen. Indien antihypertensiva worden gestart bij patienten met een bloeddruk <120/<70 mm Hg, zien we bij verdere verlaging van de bloeddruk een verhoging van de kans op een CVA. Ondanks duidelijk bewijs voor het streng regelen van de bloeddruk is er gebrek aan implementatie van de beschikbare resultaten, hetgeen leidt tot een blijvend verhoogd risico na een TIA.

Opmerking: Diuretica en de combinatie van diuretica met een ACE-I blijken werkzamer dan monotherapie met ACE-I, calciumantagonist of diureticum. Monotherapie met bètablokkers worden afgeraden

5. Patiënten met diabetes die een TIA doormaakten, moeten normoglycemisch geregeld worden (Grade 2C).

C) Toelichting:

1. Geen twijfel dat er een anti-aggregans dient opgestart te worden. De voordelen hiervan worden in alle grote studies aangetoond. Echter over welke therapie nu juist moet worden gestart is veel discussie. Monotherapie met acetylsalicylzuur wordt in de meest recente studies afgeraden (zie verder). Combinatie acetylsalicylzuur plus dipyridamol of monotherapie clopidogrel hebben gelijkaardige risico's en voordelen voor secundaire CVA preventie.[22] Een update van *NICE* 2010 zegt dat clopidogrel de meest kost efficiënte anti-aggregerende therapie is na een ischemisch CVA, maar dat het voor TIA geen indicatie is in de UK. De *CDG* zegt hierover in 2012 dat dit ondoordacht is om een ischemisch CVA anders te behandelen dan een TIA. De *NHG* geeft in 2013 zijn voorkeur voor de combinatietherapie, hoewel ook in Nederland de combinatietherapie duurder is geworden dan de monotherapie van clopidogrel. Omdat clopidogrel in de acute fase na een TIA minder is onderzocht dan acetylsalicylzuur. Daarnaast is de meerwaarde van de combinatiebehandeling (acetylsalicylzuur + dipyridamol) boven enkel acetylsalicylzuur overtuigender aangetoond dan de eventuele meerwaarde van clopidogrel boven acetylsalicylzuur. In België is clopidogrel na een TIA nu ook terugbetaald indien de diagnose van een TIA door een neuroloog, neuropsychiater of een neurochirurg wordt bevestigd. De keuze tussen de opties is dus niet eenvoudig. Meer onderzoek is hier zeker nodig. Wij volgen hier het standpunt van de *NHG* echter op een minder strenge manier, met een lichte voorkeur voor de combinatietherapie. Zeker aangezien monotherapie clopidogrel steeds vaker gebruikt wordt in de tweedelijn, minder nevenwerkingen heeft, gebruiksgemak (één pil in plaats van drie) en goedkoper is geworden.[23]
Associatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel is niet effectiever en geeft meer levensbedreigende bloedingen dan clopidogrel alleen[24] en dan acetylsalicylzuur alleen.[25]

2. Er is geen verschil in risicoreductie voor een ischemisch CVA tussen anticoagulatie en antiaggregantia, maar het risico op belangrijke bloedingen is aanzienlijk hoger.[26] De grote uitzondering hierop is voorkamerfibrillatie waarbij anticoagulatie duidelijk beter is ter preventie. Dit is echter buiten de scope van deze richtlijn.

3. De discussie over het tijdstip van het opstarten van het statine heeft eerder plaatsgevonden. Indien patiënten reeds een statine kregen moet dit worden gecontinueerd (jauch 2013). Er is duidelijk voordeel van statines te starten na de acute fase (*GDG*). Ook patiënten zonder verhoogde cholesterolwaarden hebben baat bij het opstarten van een statine. Gezien de resultaten van de SPARCL studie kiezen we voor atorvastatine 80 mg per dag.[27-30] Cholesterolverlaging door andere middelen dan statine (zoals fibraten en dieet) hebben geen significante impact op de secundaire preventie van CVA bij patienten met verhoogde cholesterol. Het is plausibel dat het beschermend effect van statine te wijten is aan antitrombotische werking eerder dan cholesterolverlaging.[31,32]

4. Dat bloeddrukverlaging een van de belangrijkste preventieve wapens is, is duidelijk. Echter omtrent de waarde van de verlaging van de bloeddruk is discussie. De *AHA/ASA* richtlijnen zeggen dat de bloeddruk van alle patiënten (met uitzondering die met een bloeddruk onder 120/70 mm Hg) 10/5 mm Hg moet verlagen. De *CDG* raadt aan de bloeddruk onder 130/80 mm Hg te houden. Ook de *NHG* geeft zijn mening over deze discussie. Patiënten met bloeddrukken onder 140/80 mm Hg dienen antihypertensiva te krijgen. Ze geven echter ook aan dat de mate van bloeddrukregeling onduidelijk is. Verder onderzoek is nodig. De *NHG* spreekt zich ook uit over de superioriteit van verschillende klassen van antihypertensiva. Echter een studie van 2014 weerlegt deze resultaten, en zegt dat er geen superieure monotherapie is.[33] Als combinatietherapie is een ACE-inhibitor samen met een diureticum het meest aangeraden.[34] Bètablokkers blijken niet superieur ten opzichte van placebo en worden, tenzij voor een andere indicatie, best niet gegeven.[35-37]

=> ***Klinische vraag 3: Wat moet de huisarts bevragen en onderzoeken bij vermoeden van een TIA?***

A) Oorspronkelijke aanbeveling:

Based on patient history. With carotid artery involvement, the symptoms generally consist of hemiparesis or hemiparaesthesia predominantly in the upper extremity with associated weakness in the lower branch of the facial nerve. Ischaemia of the dominant hemisphere causes dysphasia, which may sometimes be the only sign

of a TIA. Loss of vision in one eye (amaurosis fugax) is indicative of ipsilateral retinal ischaemia. It is usually associated with an embolus originating from the carotid Artery or central circulation. A typical symptom of vertebrobasilar system involvement is vertigo, which is accompanied with brainstem or cerebellar symptoms (diplopia, dysphagia, dysarthria as well as numbness and paresis, involving one or both sides of the
body). Vertigo alone is not suggestive of disturbed cerebral circulation. Transient loss of muscle tone in the lower limbs (drop attack), binocular blindness and scintillating visual disturbances may also be symptoms of vertebrobasilar TIA. In differential diagnostics, binocular blurring of vision is most often associated with precollapse and scintillating visual disturbance is typically a migraine aura.
The clinical examination should encompass the palpation of peripheral pulses and the measurement of blood pressure in both arms. The blood tests of interest are blood picture, ESR, CRP, glucose and lipid profile. An ECG and chest x-ray should always be carried out.

B) Geadapteerde aanbevelingen:

Bepaal bij het eerste contact (meestal telefonisch en hetero-anamnestisch) of een beroerte waarschijnlijk is, met behulp van een gevalideerde tool zoals de FAST-test (Face-Arm-Speech-Time).[38-40] Deze test wordt bij voorkeur afgenomen door iemand die aanwezig is bij de patiënt en zijn observaties doorgeeft. Gezicht: Vraag de patiënt de tanden te laten zien. Let op of vraag of de mond scheef staat en een mondhoek naar beneden hangt. Arm: Vraag de patiënt om beide armen tegelijkertijd horizontaal naar voren te strekken en de handpalmen naar boven te draaien. Let op of vraag of een arm wegzakt of rondzwalkt. Spraak: Vraag of er veranderingen zijn in het spreken (onduidelijk spreken of niet meer uit de woorden kunnen komen). Tijd: Vraag hoe laat de klachten zijn begonnen. Interpretatie: als de patiënt één van de eerste drie opdrachten niet goed kan uitvoeren, is een beroerte waarschijnlijk. Indien een beroerte waarschijnlijk is en voldaan wordt aan het time-window (tot zes uur na ontstaan van symptomen) voor acute behandeling, bel dan met spoed een ambulance bij patiënten die zich telefonisch melden met uitvalsverschijnselen. Leg hierna een spoedvisite af. (GRADE 1B)

Bevraag onderstaande ter plekke: de aard van de uitvalsverschijnselen zoals paresen, spraak-/taalstoornis.[41-44] Het tijdstip van ontstaan van de uitvalsverschijnselen. Het beloop tot dan toe, acuut of geleidelijk begin, aanwezigheid van eventuele voortekenen. De voorgeschiedenis: eerdere episoden met gelijksoortige verschijnselen. Recente bloedingen of operaties? Het gebruik van orale anticoagulantia; tijdstip van laatste inname bij gebruik van nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's). De risicofactoren voor beroerte: hoge bloeddruk, hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, obesitas en overmatig alcoholgebruik, recente pijn op de borst of onregelmatige hartslag, roken, migraine met aura, drugsgebruik, gebruik van systemische hormonale medicatie. (GRADE 2B)

Doe volgend klinisch onderzoek: Beoordeel de klinische toestand, het bewustzijn en de stabiliteit van de patiënt volgens de ABCD2-benadering. A: leeftijd 60 of meer = 1 punt. B: bloeddruk systolisch vanaf 140 mm Hg en/of diastolisch meer als 90 mm Hg = 1 punt. C: klinische kenmerken van TIA: unilaterale zwakte = 2 punten, spraakstoornissen zonder zwakte = 1 punt, andere symptomen = 0 punten, D1: duur van de symptomen: < 10 minuten = 0 punten, 10-59 minuten = 1 punt, vanaf 60 minuten = 2 punten. D2: voorgeschiedenis van diabetes = 1 punt.[45-49] (GRADE 1B)

Onderzoek de aanwezigheid, aard en ernst van uitvalsverschijnselen (ook bij patiënten die anamnestisch geen uitvalsverschijnselen meer hebben). Meet de bloeddruk en ausculteer het hart (ritme en frequentie).

Bepaal de bloedglucosewaarde: hypoglycemie dient uitgesloten te worden.[50] (GRADE 1B)

C) Toelichting:

1. De Duodecim richtlijn geeft louter de symptomen weer die zich zouden kunnen voordoen bij een TIA. Wat betreft het klinisch onderzoek raden ze aan om de bloeddruk te nemen aan beide armen en de perifere pulsaties te controleren. Verder vermelden ze dat een perifeer bloedbeeld, ECG en röntgenfoto's van de thorax zinvol zijn. Deze aanbevelingen zijn voor een huisarts geen handige leidraad om dringend belangrijke beslissingen te nemen.

2. Hetgeen allereerst gedaan moet worden is het bepalen of een TIA al dan niet waarschijnlijk is. Hiervoor zijn meerdere gevalideerde schalen beschikbaar. Wij opteren om gebruik te maken van de FAST-test, aangezien deze zowel vermeld wordt door de *NICE* richtlijn als door de *NHG* standaard. Onderstaande tabel toont dat de FAST-test een aanvaardbare diagnostische test is wat betreft sensitiviteit en specificiteit. Het grootste voordeel in vergelijking met de andere testen is de snelheid waarmee deze test uitgevoerd kan worden. Dit is voor ons bij deze pathologie van het hoogste belang aangezien de mortaliteit en morbiditeit mee bepaald wordt door de snelheid van behandeling. Tevens kan de FAST-test door onervaren personen uitgevoerd worden, waarbij nog steeds een accuraat resultaat verkregen wordt. Doch betere resultaten worden gezien als deze test afgenomen wordt door ervaren medici en paramedici.[38,39,51]

Table 5.2 The diagnostic performance of ROSIER compared to CPSS, FAST and LAPSS

	ROSIER % (95%CI)	CPSS % (95%CI)	FAST % (95%CI)	LAPSS % (95%CI)
Sensitivity	93 (89–97)	85 (80–90)	82 (76–88)	59 (52–66)
Specificity	83 (77–89)	79 (73–85)	83 (77–89)	85 (80–90)
Positive Predictive Value	90 (85–95)	88 (83–93)	89 (84–94)	87 (82–92)
Negative Predictive Value	88 (83–93)	75 (68–82)	73 (66–80)	55 (48–62)

3. Indien de patiënten niet (meer) in aanmerking komen voor onmiddellijke verwijzing naar het ziekenhuis, wordt een meer uitvoerige anamnese en klinisch onderzoek verricht. Hypoglycemie dient in dat geval uitgesloten te worden gezien de symptomen ervan een TIA kan nabootsen.[50]

=> Klinische vraag 4: Wanneer (en hoe) verwijzen we patiënten met vermoeden van een TIA naar een specialistische setting?

A) Oorspronkelijke aanbeveling:

A TIA usually warrants imaging of the head (CT or MRI). CT scan of the head is in most hospitals the primary investigation due to its availability, price and quickness. Diffusion weighted MRI imaging of the brain is more reliable in discerning an early ischaemic signal change which is associated with a higher risk. An ischaemic finding warrants hospitalization. MRI scan is always used during pregnancy. The aetiological investigations of a TIA should usually be carried out urgently at an appropriate hospital. The clinical investigations include an examination of the carotid arteries usually with ultrasound. The state of the entire circulatory system should be clinically evaluated in order to identify other manifestations of atherosclerosis and to diagnose any potentially embolic heart diseases. If the hospital has an efficiently organized TIA outpatient department it is possible that maybe only one in four TIA patients is hospitalized, and preventive treatment is initiated in low-risk patients on an emergency basis.

B) Geadapteerde aanbevelingen:

Bij patiënten met een hoog risico op CVA na een vermoeden van TIA (dit is bij een ABCD2 score van 4 of meer) en bij patiënten met ‘crescendo’ TIA (dit zijn 2 of meer TIA’s in een week) moeten volgende acties ondernomen worden: zo snel mogelijk doorverwijzen naar de neuroloog en zeker binnen de 24 uur na ontstaan van de symptomen. Starten met secundaire preventiemaatregelen van zodra de diagnose bevestigd is, inclusief het bespreken van individuele risicofactoren. Bij patiënten met een vermoeden van TIA met een laag risico op CVA (dit is een ABCD2 score van 3 of minder) of bij patiënten die zich laat aanmelden (dit is meer dan 1 week na verdwijnen van hun symptomen) moeten volgende acties ondernomen worden: zo snel mogelijk doorverwijzen naar de neuroloog en zeker binnen één week na het onstaan van symptomen. Starten met secundaire preventiemaatregelen van zodra de diagnose bevestigd is, inclusief het bespreken van individuele risicofactoren. (GRADE 1B)

Bij patiënten met vermoeden van een TIA waarbij de pathologie en/of het vasculaire gebied onzeker is, moeten verwezen worden met vraag naar medische beeldvorming. Bij voorkeur MRI, tenzij gecontra-indiceerd. 2e keus is een CT-scan. (GRADE 2B)

C) Toelichting:

1. De oorspronkelijke Finse richtlijn gaat hoofdzakelijk in op de beeldvorming die er dient te gebeuren. Dit is in feite bestemd voor de tweede lijn. Tevens bevelen ze aan dat er een totaal cardiovasculair bilan opgemaakt moet worden. Dit behelst naar onze mening alvast een perifeer bloedstaal, een ECG met eventueel bijhorend een echocardiografie, TX thorax en een duplex halsvaten. Voor alle dringende gevallen is dit geen materie voor de eerstelijnsgeneeskunde. Bij de laagrisico-patiënten bij wie de uitval voorbij is, kan de huisarts een perifeer bloedstaal en ECG nemen.

2. De verwijzing van acute patiënten werd in vorige klinische vraag reeds aangehaald. Bij deze klinische vraag doelt men enkel op de patiënten die geen urgente verwijzing naar het ziekenhuis nodig hebben. Men gebruikt in deze situatie een risicostratificatie-model. Wij kiezen voor het ABCD2-model omdat dit model door beide richtlijnen gehanteerd wordt. [52-55] Doch zou het ABCD3-model betrouwbaarder zijn, maar gezien dit slechts door één studie naar voor wordt geschoven, leggen we deze bron naast ons neer.[56] Nog accurater is het ABCD3-i-model. Dit includeert echter beeldvorming, hetgeen in de eerste lijn niet mogelijk is.

Table 5.8 The percentage range of risk of stroke at 2, 7 and 90 days for the four validation groups

		ABCD^2 (%) (The range of % risk across the four validation groups)							
Risk of stroke (days)	**No. of strokes (%)**	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Patients	2,889	37	138	373	560	693	545	455	88
2	2 to 5	0	0	1–2	0–3	2–4	3–6	4–14	0–50
7	3 to 7	0	0	1–2	0–3	3–11	6–7	7–25	0–50
90	6 to 10	0	0–3	2–6	1–5	5–11	10–14	11–28	18–50

Table 5.9 The data stratified as a low, moderate or high risk of stroke based on the ABCD^2 score

Risk (score)	**2 days** (N=1,628)	**7 days** (N=2,169)	**90 days** (N=1,012)
Low risk (<4)	1%	1.2%	3.1%
Moderate risk (4 or 5)	4.1%	5.9%	9.8%
High risk >5	8.1%	11.7%	17.8%

3. Evidentie van de EXPRESS en SOS-TIA studies toont aan dat snelle specialistische verwijzing noodzakelijk is bij patiënten met vermoeden van een TIA. Verder benadrukken deze bronnen het belang van identificatie van hoog risicopatiënten. Dit tonen de gegevens van bovenstaande tabellen eveneens aan. Gezien de zeer waarschijnlijke voordelen van bepaalde interventies in de acute fase hebben patiënten met een hoog risicoscore baat bij een dadelijke opname, terwijl voor de laagrisicogroep een ambulante opvolging te rechtvaardigen is. Voor patiënten met een intermediair risico zullen contextfactoren de beleidskeuze mee bepalen. De ABCD2-score laat dus toe om een zekere inschatting van het risico op CVA te maken met consequenties voor het beleid.

4.3 Implementatiefase

4.3.1 Peer review

4.3.1.1 Resultaten seminariegroepen

Zijn de richtlijnen/flowchart nuttig binnen de eerste lijn?
De algemene tendens was positief. Alle HAIO's vonden zowel de richtlijn als de flowchart een handig instrument om in de praktijk toe te passen. De flowchart is eenvoudig in gebruik bij het vermoeden van neurologische uitval en zouden ze vooral gebruiken in de acute situatie. De richtlijn geeft uitgebreidere informatie die ze hoofdzakelijk zouden gebruiken om zich te verdiepen in het onderwerp. Zo zijn ze beter voorbereid op een volgende casus en kunnen ze specifieke situaties ook aanpakken.
De meeste huisartsen in opleiding zoeken desbetreffende informatie op in de *NHG* standaard. Doch aangezien de incidentie van een TIA relatief laag is in de huisartsenpraktijk, hadden slechts enkele artsen gehoord van begrippen zoals de FAST-test en ABCD2-score. Velen wisten ook niet welke behandeling thuishoort in de acute setting, terwijl de secundaire preventie wel goed gekend was.

Zijn de aanbevelingen makkelijk toepasbaar?
De flowchart is absoluut de tool bij uitstek om te gebruiken in een acute setting. Ze vormt een eenvoudige houvast voor jonge artsen die niet vertrouwd zijn met dergelijke situatie. Eenmaal je de flowchart enkele malen daadwerkelijk toegepast hebt, zal je ze niet meer nodig hebben.
Wat betreft de richtlijn zelf zijn de meningen verdeeld. Bij acute voorvallen zijn dergelijke richtlijnen vaak te detaillistisch en wordt er teveel tijd verloren in de zoektocht naar de juiste informatie. Deze bron fungeert eerder als extra informatie wanneer je vastzit in een bepaalde casus. De richtlijn blijft in sommige aanbevelingen te vaag. Concrete gegevens zijn nodig om tot een goede richtlijn te komen. De term 'uitvalsverschijnselen' is te vaag. De verschillende mogelijke symptomen moeten effectief benoemd worden.

Welke barrières zijn er om de richtlijn/flowchart in de praktijk te implementeren?
Zoals hoger vermeld is een richtlijn niet altijd even handig bij een acuut probleem. De flowchart is hiervoor een beter hulpmiddel. Doch op basis van de flowchart alleen zijn de gebruikte begrippen niet duidelijk en is deze bijgevolg niet te interpreteren. Enkel diegenen die de richtlijn als eens grondig doorgenomen hebben, zullen de termen kennen. Het advies aan ons was om de flowchart te concretiseren zodat deze als losstaande entiteit gehanteerd kan worden.

Wat zijn faciliterende factoren voor implementatie?
De richtlijnen op zich zijn overzichtelijk en simpel te hanteren volgens de groep. De voorwaarde voor gebruik is dat ze makkelijk kunnen worden teruggevonden tijdens een consult. Een link op EBMpractice.net in het EMD lijkt de beste en handigste manier om snel deze informatie tot bij de huisarts te krijgen. De inhoud van de richtlijn is bij de meesten niet goed gekend. Ze zijn tevreden dat hun kennis op deze wijze is bijgeschaafd. Met deze richtlijn hebben ze een bijkomende geheugensteun en een kapstok om een gestructureerd consult op te bouwen.

4.3.1.2 Resultaten Huisarstenpraktijken

Zijn de richtlijnen/flowchart nuttig binnen de eerste lijn?
Tegen onze verwachtingen in reageerden de huisartsen enthousiast op de richtlijn en flowchart. De reden hiervoor was hun gebrekkige kennis inzake TIA. Velen baseren zich nog steeds op hun theorie van jaren terug. Een opfrissing was welgekomen.

Zijn de aanbevelingen makkelijk toepasbaar?
De aanbevelingen aangaande diagnostiek en verwijzing, evenals de therapie die toegediend moet worden in de acute situatie, zijn toepasbaar in de eerste lijn. Een terechte opmerking die naar voren geschoven werd door meerdere huisartsen, is dat alle patiënten met een TIA uiteindelijk bij de neuroloog terechtkomen en dat de huisarts de secundaire preventie niet in eigen handen heeft. Onze repliek hierop is dat de huisarts enerzijds niet blindelings moet vertrouwen op de kennis van een specialist. Ook in de tweede lijn wordt regelmatig niet evidence based gewerkt. Anderzijds is het de taak van de huisarts om de therapietrouw te monitoren en de patiënt te motiveren om zijn gezonde levensstijl vol te houden. Bovendien kan, afhankelijk van de patiëntkenmerken, een dosis gewijzigd worden of van type medicatie veranderd worden.

Welke barrières zijn er om de richtlijn/flowchart in de praktijk te implementeren?
Dezelfde opmerkingen die gemaakt werden door de HAIO's stonden hier centraal. Een richtlijn is te complex om te gebruiken in de acute setting. De flowchart dient concreter gemaakt worden. Tevens werd vermeld dat TIA en CVA initieel niet van elkaar onderscheiden kunnen worden en dat we dit kort moesten vermelden in de richtlijn. De differentieel diagnoses worden niet vermeld. Een aanvulling van mogelijke diagnoses bij uitvalsverschijnselen zou de richtlijn completer maken. Wanneer de patiënt volgens de richtlijn niet onmiddellijk dient doorverwezen te worden naar de tweede lijn, kan de huisarts in eigen beheer al een uitgebreider klinisch neurologisch onderoek, bloedonderzoek en ECG uitvoeren om een mogelijke oorzaak te achterhalen.

Wat zijn faciliterende factoren voor implementatie?
Een applicatie die toelaat om, via invoer van de patiëntkenmerken, het besliskundig traject van de flowchart te doorlopen. Deze app zou idealiter geïntegreerd moeten worden in het EMD. Een andere mogelijkheid is een smartphone-applicatie die zeer handig zou zijn in de acute situatie.

4.3.1.3 Resultaten expert opinion

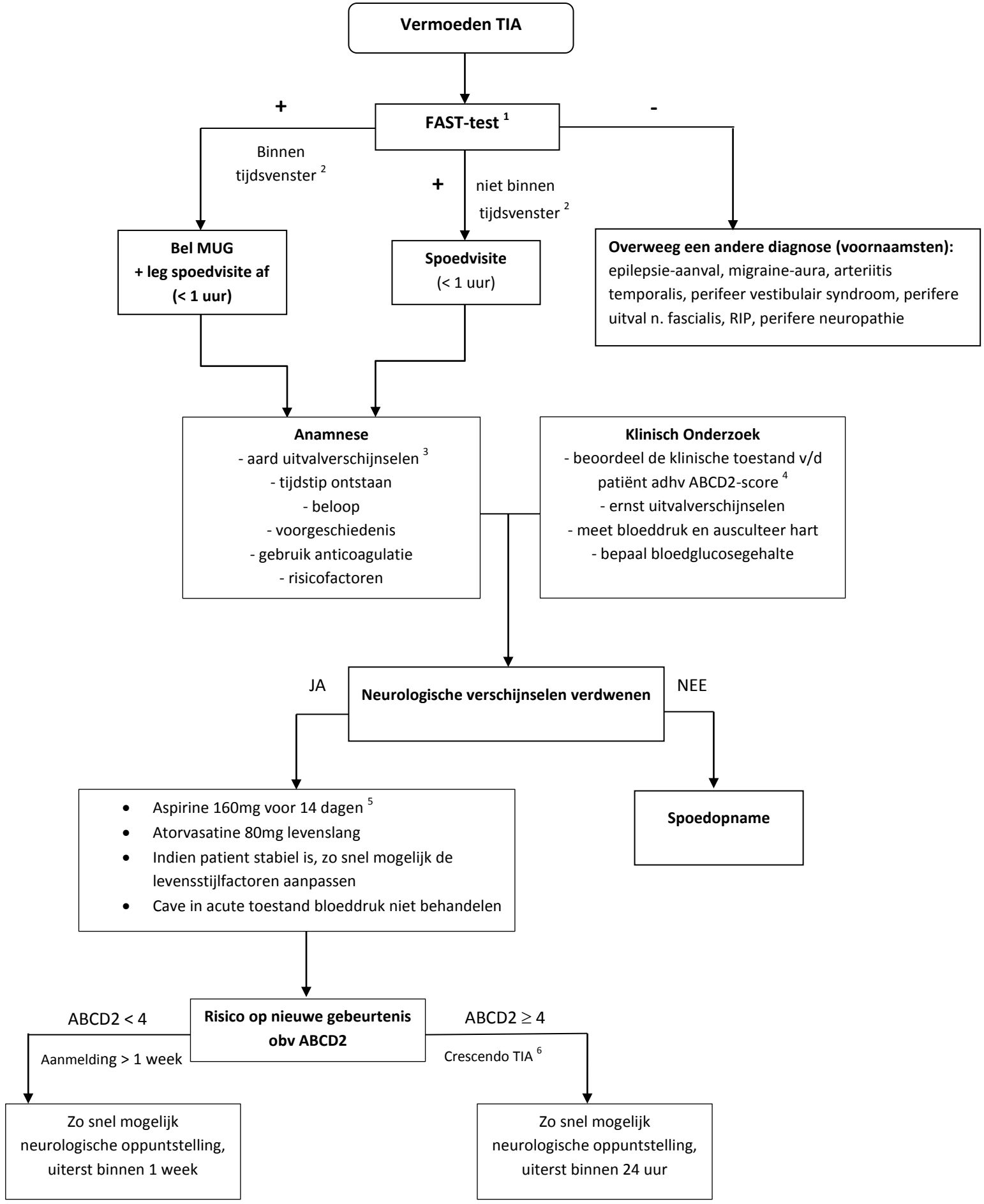
Discussie met de neurologen van ziekenhuis te Tienen over de opgestelde flowchart.
Er was meteen discussie over het al dan niet meteen verwijzen indien de FAST test positief is, maar buiten het tijdsvenster valt. Aangezien thrombectomie nog mogelijk is tot zes uur na ontstaan van symptomen en een subduraal hematoom niet kan worden uitgesloten, wordt het tijdsvenster beter uitgebreid. FAST test is beperkt maar wel een goede eerste screeningtest. Weinig negatieve predictieve waarde. Zij benadrukken de door-to-needle-time dat zij beginnnen met thrombolyse te doen in de CT zaal om minuten te kunnen winnen. Zelfs een groot CVA kan, als je binnnen het half uur start, de patiënt volledig doen opklaren. Ze vinden het raar dat niet iedere patient met het vermoeden van CVA onmiddelijk zo snel mogelijk binnen moet. Elke minuut telt. Ook is tegenwoordig de drempel tot MRI veel lager. Als een letsel op MRI zichtbaar is, is het volgens hun een CVA ook al duurden de klachten maar enkele minuten. Dit is duidelijk een verschil met de *NHG*, dewelke aanraden dat indien de ABCD-2 score laag is een week te wachten alvorens naar de neuroloog te gaan. "Wij hebben liever een echte TIA op spoed die we in 48 uur afwerken, dan een TIA die een paar dagen later een CVA wordt."

Over het starten van de antiaggregantia is ook discussie, ze starten vaak met acetylsalicylzuur (alhoewel de recente studies combinatie of clopidogrel aanraden zie eerder). Indien patiënten onder aspirine een TIA doen wordt clopidogrel gegeven eerder dan de combinatie van aspirine met dypiridamol omwille van de nevenwerkingen.
Behalve het sneller doorverwijzen en welke keuze van anti-aggregantia gingen ze akkoord met de flowchart.

4.3.2 Praktijkconsensus

4.3.2.1 Opstellen van de flowchart

Het aanpassen van de flowchart gebeurde op grond van de feedback uit de verschillende groepen waaraan de richtlijn en de flowchart werd voorgelegd, zoals hoger beschreven. Het definitieve resultaat is weergegeven in onderstaande figuur.


Vermoeden TIA
FAST-test [1]
+
-
Binnen tijdsvenster [2]
+
niet binnen tijdsvenster [2]
Bel MUG
+ leg spoedvisite af
(< 1 uur)
Spoedvisite
(< 1 uur)
Overweeg een andere diagnose (voornaamsten):
epilepsie-aanval, migraine-aura, arteriitis temporalis, perifeer vestibulair syndroom, perifere uitval n. fascialis, RIP, perifere neuropathie
Anamnese
- aard uitvalverschijnselen [3]
- tijdstip ontstaan
- beloop
- voorgeschiedenis
- gebruik anticoagulatie
- risicofactoren
Klinisch Onderzoek
- beoordeel de klinische toestand v/d patiënt adhv ABCD2-score [4]
- ernst uitvalverschijnselen
- meet bloeddruk en ausculteer hart
- bepaal bloedglucosegehalte
JA
Neurologische verschijnselen verdwenen
NEE
Aspirine 160mg voor 14 dagen [5]
Atorvasatine 80mg levenslang
Indien patient stabiel is, zo snel mogelijk de levensstijlfactoren aanpassen
Cave in acute toestand bloeddruk niet behandelen
Spoedopname
ABCD2 < 4
Risico op nieuwe gebeurtenis obv ABCD2
ABCD2 ≥ 4
Aanmelding > 1 week
Crescendo TIA [6]
Zo snel mogelijk neurologische oppuntstelling, uiterst binnen 1 week
Zo snel mogelijk neurologische oppuntstelling, uiterst binnen 24 uur

[1] FAST = Face-Arm-Speech-Time. Gezicht: Vraag de patiënt de tanden te laten zien. Let op of vraag of de mond scheef staat en een mondhoek naar beneden hangt. Arm: Vraag de patiënt om beide armen tegelijkertijd horizontaal naar voren te strekken en de handpalmen naar boven te draaien. Let op of vraag of een arm wegzakt of rondzwalkt. Spraak: Vraag of er veranderingen zijn in het spreken (onduidelijk spreken of niet meer uit de woorden kunnen komen). Tijd: Vraag hoe laat de klachten zijn begonnen. Interpretatie: als de patiënt één van de eerste drie opdrachten niet goed kan uitvoeren, is een beroerte waarschijnlijk.

[2] Tijdsvenster voor acute behandeling bedraagt 6 uur

[3] Mogelijke uitvalsverschijnselen: hemiparese, sensibiliteitsstoornis, hemianopsie, neglect, dysartrie, afasie, amaurosis fugax, vertigo, diplopie, dysfagie, ataxie.

[4] ABCD2 score: A: leeftijd 60 of meer = 1 punt. B: bloeddruk systolisch vanaf 140 mm Hg en/of diastolisch meer als 90 mm Hg = 1 punt. C: klinische kenmerken van TIA: unilaterale zwakte = 2 punten, spraakstoornissen zonder zwakte = 1 punt, andere symptomen = 0 punten, D1: duur van de symptomen: < 10 minuten = 0 punten, 10-59 minuten = 1 punt, vanaf 60 minuten = 2 punten. D2: voorgeschiedenis van diabetes = 1 punt

[5] Na 2 weken acetylsalicylzuur 160 mg moet overgeschakeld worden naar aspirine 80 mg + dipyridamol 200 mg 2x daags

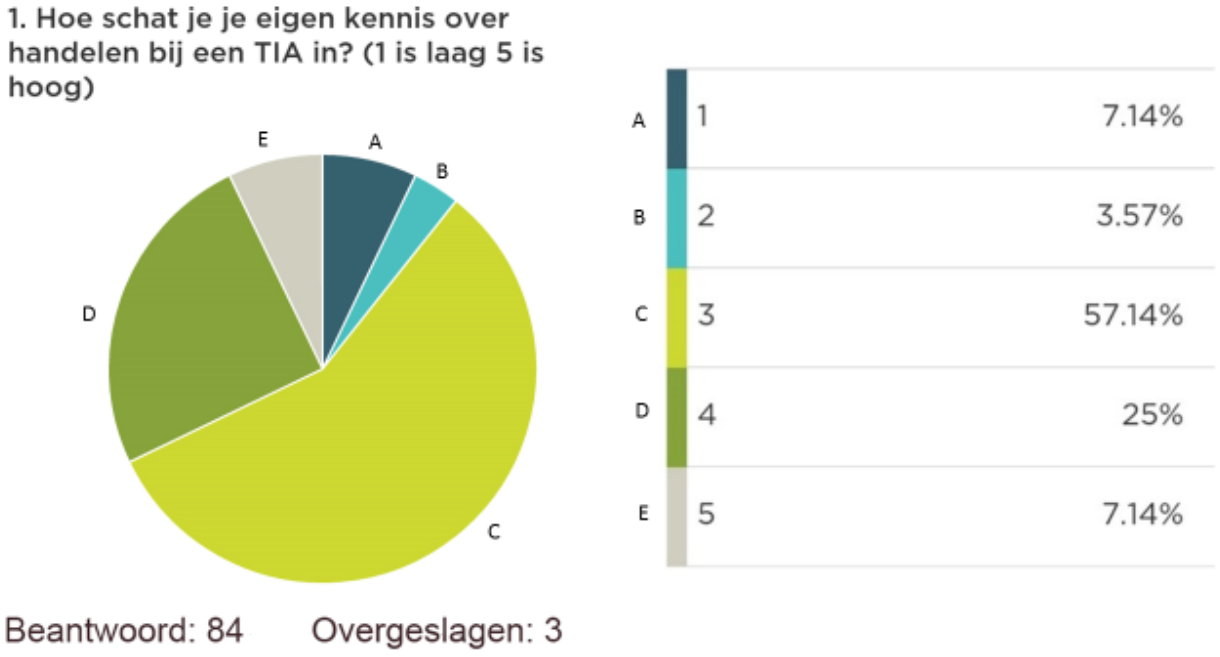
[6] Crescendo TIA: 2 of meer opeenvolgende TIA's in 1 week

4.3.2.2 Steekproef als project

De verstuurde vragenlijst werd nagenoeg door elke arts ingevuld waardoor we een representatieve weergave konden maken van de resultaten.

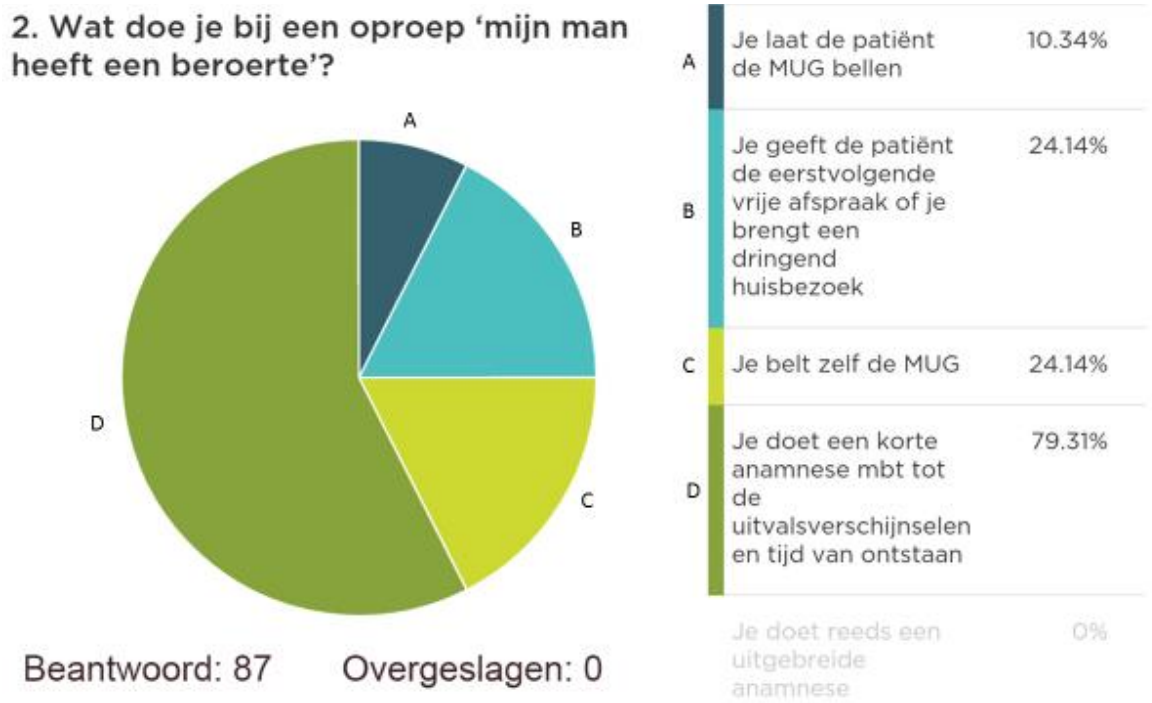
4.3.2.3 Analyse van de steekproefresultaten

Hieronder volgen de resultaten van de steekproef verzonden naar vijf groepen huisartsen. De resultaten worden per vraag duidelijk weergegeven in taartdiagrammen. Onder elke vraag volgt een bespreking. Er was ook de mogelijkheid om bij twijfel meerdere antwoorden aan te duiden of een commentaar toe te voegen. De commentaar wordt niet in het taartdiagram weergegeven. Echter het aantal mensen dat een commentaar toevoegde wordt wel in het taartdiagram geïntegreerd zodoende een idee te geven van het percentage huisartsen die de vooraf gekozen antwoorden niet voldoende vonden.



Besluit vraag 1:

Slechts enkelen schatten hun eigen kennis zeer slecht of zeer hoog in. De meerderheid schat zijn kennis als matig tot hoog matig in.



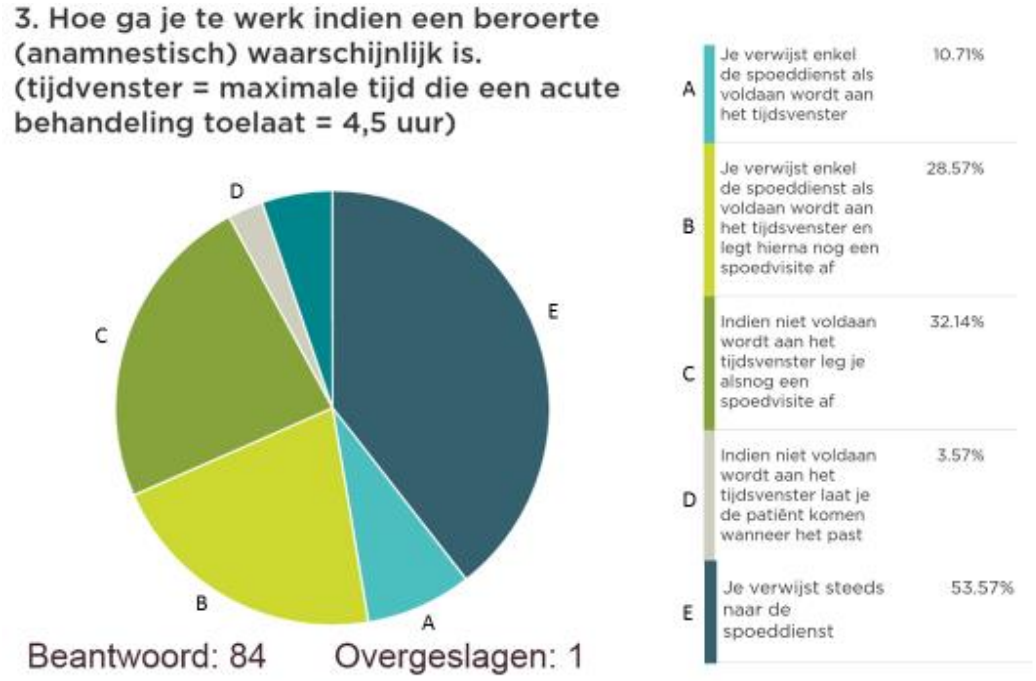
Besluit vraag 2:

A: Interessant is dat tien procent positief antwoordden op "De patiënt zelf laten bellen naar de MUG" . Dit is een antwoord dat we niet verwacht hadden tegen te komen in de survey.

B: Aangezien het over een CVA kan gaan, kan hier kostbare tijd worden verloren die de gezondheid van de patiënt kan schaden. Time is brain. De studies tonen ook duidelijk een correlatie tussen de tijd tussen de onset van de symptomen en het toedienen van thrombolyse. De neurologen en radiologen doen er tegenwoordig alles aan om de tijd in het hospitaal tot CT en thrombolyse tot een minimum te beperken (bijvoorbeeld: CT's in ziekenwagen, thrombolyse geven op CT zaal). Dit antwoord waar één vierde van de huisartsen positief scoorde, wringt met de moeite die in de tweede lijn gedaan wordt om enkele minuten tot seconden te winnen, zelfs met een dringend huisbezoek kan men makkelijk dertig minuten verliezen.

C: Zelf de MUG bellen kan een belangrijke tijdswinst geven voor moest het in het slechtste geval over een CVA gaan. Echter zo zal de MUG regelmatig onterecht voor een banale klacht worden opgeroepen. De onnodige MUG oproepen zijn een kost voor de maatschappij en brengen mogelijk andere mensen die wel echt dringend hulp nodig hadden in gevaar. Een korte telefonische anamnese kan helpen beslissen welke optie op dat moment de juiste is.

D: De meerderheid van de artsen heeft gelijk volgens onze richtlijn; om kort telefonisch een anamnese uit te voeren, zodoende beter de situatie te kunnen inschatten. We kunnen uit deze vraag concluderen dat de huisartsen wel doorhebben dat het om een urgentie gaat, echter omtrent het acuut handelen bestaat nog wat onwetendheid.



Besluit vraag 3:

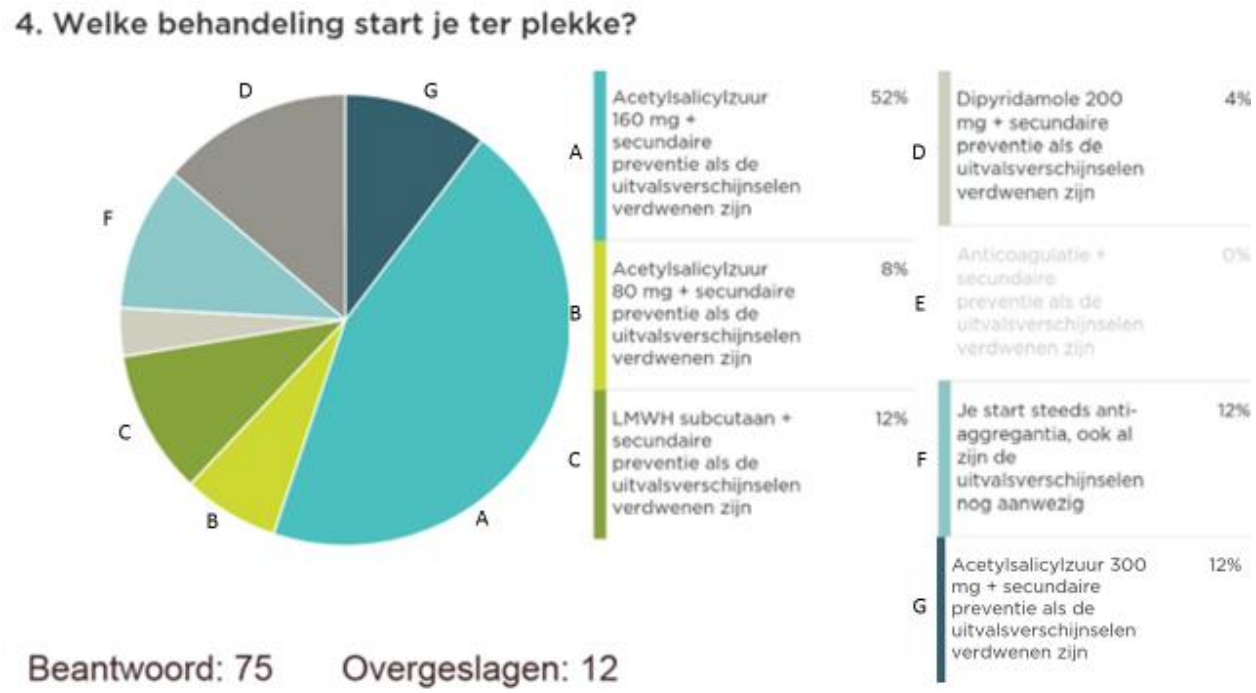
A: Volgens *NHG* is dit het correct antwoord. Na onze gesprekken met de neurologen moeten we toch de opmerking maken dat deze houding volgens hun niet de juiste is. Hoewel de studies voor het tijdvenster van trombolyse de vier en half uur bevestigen, kan tegenwoordig een thrombectomie tot zes uur na het ontstaan van symptomen worden uitgevoerd met goede resultaten. Volgens hun expert opinion is het toch voordelig indien je de patient bij een vermoeden doorstuurt indien de klachten nog aanwezig zijn.

B: Dit kan onnodig tijdverlies geven. Als telefonisch een CVA wordt vermoed binnen het tijdsvenster is onmiddellijke trombolyse aangewezen. (zie besluit vraag 3 B)

C: zie A.

D: Wij raden aan om de patiënt zo dringend mogelijk te zien.(zie vraag A)

E: Volgens de *NHG* is dit de juiste keuze (echter zie A). Bij deze vraag kregen we ook enkele opmerkingen. De meeste opmerkingen waren een uitleg waarom ze meerdere antwoorden hadden aangeduid. Een enkele huisarts zei dringend contact met de neuroloog op te nemen wanneer het tijdsvenster overschreden is. We kunnen uit deze vraag besluiten dat de meeste huisartsen in ieder geval bij een vermoeden van een CVA doorverwijzen naar spoed. Echter een kleine groep van de huisartsen zou niet doorverwijzen indien de termijn van vier en half uur verstreken is. Dit is ook de mening van *NHG*.



Besluit vraag 4:

A: De meesten kozen voor A wat het correcte beleid is in de acute fase.

B: Dit is de chronische dosis van acteylsalicylzuur is, en niet de acute.

C: Dit was voor ons onverwacht. Echter de neurologen bevestigden dat ze dit regelmatig in de praktijk zagen, dit geeft een verhoogd risico op bloedingen.

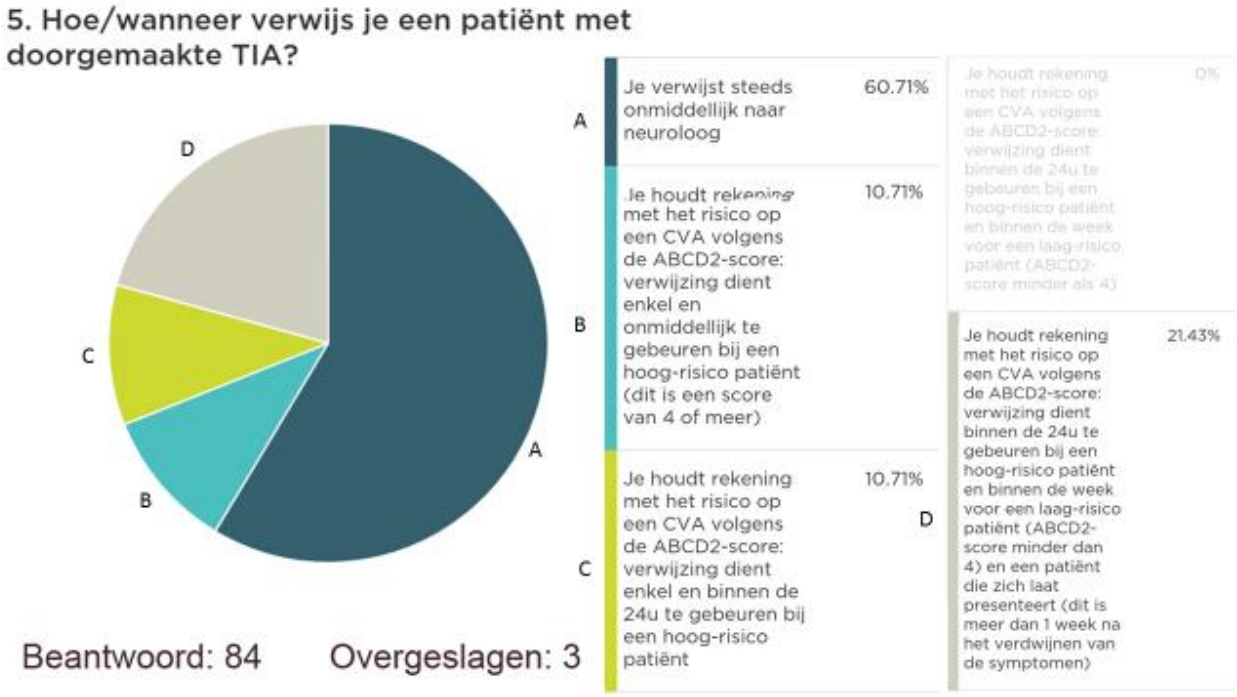
D: 41 procent koos hiervoor. Dipyridamol in monotherapie wordt door niet aanbevolen.

E: /

F: Door 12% aangeduid. Acetylsalicylzuur vooraf geven aan trombolyse geeft een onnodige verhoging van het risico op bloedingen

G: Door 12% juist gekozen volgens de richtlijnen. De dosis van 160 – 300 mg wordt aangeraden.

Bij deze vraag kwamen veel commentaren. Bovendien beantwoordden twaalf huisartsen deze vraag niet. De commentaren waren vooral dat er geen antwoord was met “geen”. Als uitleg schreven ze dat ze onmiddellijk doorverwijzen. Ook enkele merkten terecht op dat dit afhangt van het feit of het zich binnen het tijdsvenster afspeelt. Bij deze vraag waren de meningen erg verdeeld. De meesten konden echter wel het juiste antwoord aanduiden, namelijk A of G. 24 procent zat er volledig naast bij medicatie die de toestand potentieel kan verergeren.



Besluit vraag 5:

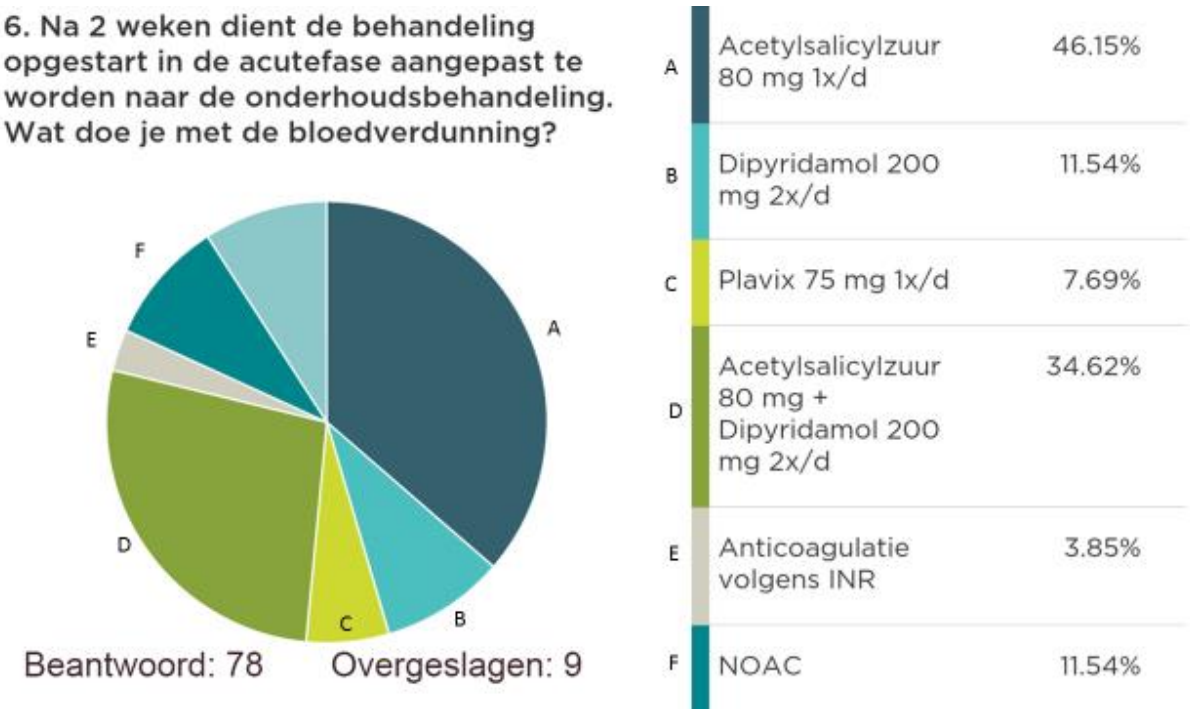
Het risico op een CVA is het grootst na een recent doorgemaakte TIA. Het is bijgevolg belangrijk om deze risicopatiënten te identificeren en correct door te verwijzen met het oog op een adequate behandeling. Zo zullen talrijke CVA's vermeden worden en zullen de gevolgen van een TIA zowel voor de patiënt als voor de maatschappij geminimaliseerd worden. Het correcte antwoord volgens onze richtlijn is antwoord D, doch dient dit met enige opzichtigheid geïnterpreteerd te worden en is bijkomende uitleg hierbij noodzakelijk.

A: de grote meerderheid verwijst meteen naar de neuroloog zonder risico te houden met het risicoprofiel van de patiënt. Naar onze opinie is dit antwoord oververtegenwoordigd aangezien een groot deel van de artsen geen notie heeft van de ABCD2-score. Tevens zou dergelijk verwijsgedrag ervoor zorgen dat neurologische ziekenhuisdiensten een overaanbod van patiënten te verwerken krijgen. Hierbij merken we op dat het medisch verantwoord is dat de patiënten met het hoogste risico voorrang krijgen.

B: een beperkt aantal artsen zal enkel de hoogrisico-patiënten doorverwijzen naar de neuroloog. Echter, alle patiënten die een TIA doormaakten hebben een verhoogd risico op een CVA en zullen moeten doorverwezen worden naar tweede lijn. Tevens kan de werkelijke diagnose TIA slechts door middel van beeldvorming bevestigd worden. Bij alle TIA-patiënten zoekt men ook naar de oorzaak ervan. Dit kan enkel in de tweede lijn gebeuren met behulp van echocardiografie, duplex halsvaten, beeldvorming van de hersenen en zo meer.

C: een kleine groep zal eveneens alleen de patiënten met een hoog risico op CVA doorsturen. Hier maken we dezelfde opmerking als bij antwoord B. Het verschil situeert zich hier in de tijd tot doorverwijzen. In de hoogste risicogroep verwijst men bij voorkeur onmiddellijk door, doch heeft men volgens de richtlijn 24 uur de tijd.

D: twintig procent van de huisartsen antwoordde correct volgens onze richtlijn. Alle patiënten die een TIA doormaakten hebben een verhoogd risico op een CVA en zullen door de neuroloog gezien moeten worden. Tevens dient men de oorzaak te achterhalen. Men maakt een onderscheid tussen hoog en laag risico om de snelheid van verwijzen te bepalen. Het pleit voor zich dat een hogere ABCD2-score sneller verwezen dient te worden. Bij voorkeur zo snel mogelijk en zeker binnen 24 uur na het optreden van symptomen. Voor een ABCD2-score verwijst men indien mogelijk eveneens zo snel als mogelijk, doch heeft men één week de tijd volgens de richtlijn. We opteren ervoor om bij een hoog risico meteen door te verwijzen en bij een laag risico contact op te nemen met de neurologische dienst om een correcte verwijzing te realiseren. Immers, het gebruik van ABCD2-score werd niet wetenschappelijk gevalideerd bij huisartsen, doch wel in de tweede lijn.



Besluit vraag 6:

A: deze behandeling is enkel indien C of D niet verdragen wordt. Het is niet de eerste keuze hoewel dit het meest het populaire antwoord was.

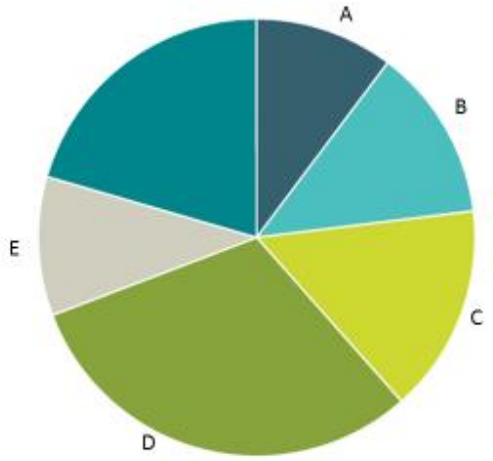
B: dipyridamol als monotherapie wordt niet aangeraden.

C: hoewel dit ook een juist antwoord is, werd dit door slechts zeven procent van de huisartsen aangeduid. Hierover is een hele discussie toegeweid eerder in de thesis.

D: is de eerste keuze van secundaire therapie na een TIA. Dit werd door 35 procent aangeduid.
F: NOACs dienen enkel te worden gegeven indien een cardiale emboliebron aan de oorzaak ligt van de TIA.

De commentaren op deze vraag lieten blijken dat er ook veel huisartsen zijn die het beleid na een TIA overlaten aan een neuroloog (dit waren huisartsen die in de vorige vragen ook steeds naar spoed en neuroloog stuurden). Hier is de kennis van de huisartsen onvoldoende. Hoewel het meest populaire antwoord wel een alternatief is voor de behandeling is het niet de eerste keuze.

7. Na 2 weken dient de behandeling opgestart in de acutefase aangepast te worden naar de onderhoudsbehandeling. Wat doe je met de bloeddruk?



A	sartaan	18.18%
B	B-blokker	22.73%
C	Diureticum	27.27%
D	ACE-inhibitor	54.55%
E	Ca-antagonist	18.18%

Beantwoord: 66 Overgeslagen: 21

Besluit vraag 7:

Samenvattend is er niet één correct antwoord. Indien er geen andere indicatie is, wordt een bètablokker, het derde populairste antwoord, afgeraden. ACE-inhibitoren zijn volgens *NHG* de meest effectieve groep, zeker in combinatie met een diureticum. Een studie van 2014 weerlegt deze superioriteit van solo ACE-inhibitoren. De meeste huisartsen hadden hier juist geantwoord. Dit was de vraag die het meest werd overgeslagen en met de meeste commentaren. In de commentaren worden vooral de comorbiditeiten aangehaald. Veel huisartsen laten het volledige beleid over aan de neuroloog, anderen hebben geen voorkeur.

8. Na 2 weken dient de behandeling opgestart in de acutefase aangepast te worden naar de onderhoudsbehandeling. Wat doe je met hypolipemiërende middelen?



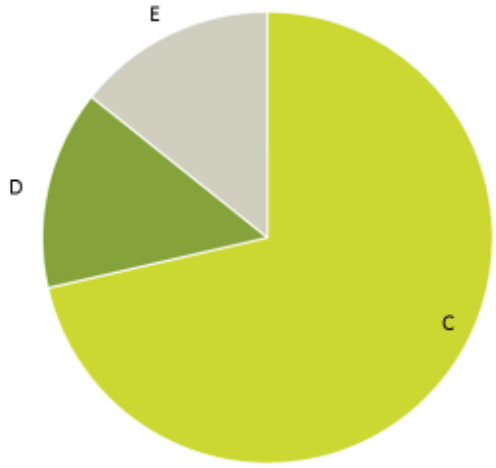
A	Een statine heeft geen invloed op de secundaire preventie na TIA dus je start dit niet op	7.14%
B	Enkel een statine bij een verhoogde cholesterolwaarde	25%
C	Je start steeds een statine	71.43%

Beantwoord: 84 Overgeslagen: 3

Besluit vraag 8:
Deze vraag werd door de grote meerderheid juist beantwoord. In de commentaren zagen we weer een deel huisartsen die het beleid volledig aan de neuroloog overlaten.
Vooral over de vragen die handelen over het medicamenteuze beleid was er een duidelijk gebrek aan kennis. Veel huisartsen geven ook de behandeling in handen van de neuroloog, terwijl voor diagnostiek niet altijd naar neurologie werd doorverwezen.

Dezelfde vragenlijst werd als een andere link eveneens verstuurd naar de HAIO's van twee seminariegroepen. De resultaten hiervan worden niet zo in detail als bij de huisartsen overlopen daar er veel gelijkaardige opmerkingen en besluiten uit de bus komen. Op het einde wordt wel een vergelijking gemaakt met de huisartsen en worden de grootste verschillen in kaart gebracht.

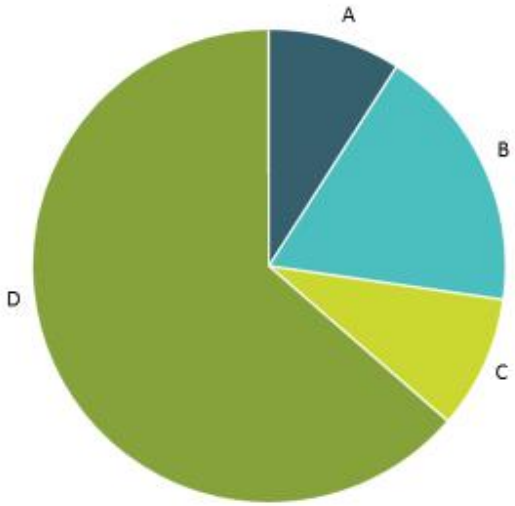
1. Hoe schat je je eigen kennis over handelen bij een TIA in? (1 is laag 5 is hoog)



A	1	0%
B	2	0%
C	3	71.43%
D	4	14.29%
E	5	14.29%

Beantwoord: 21 Overgeslagen: 0

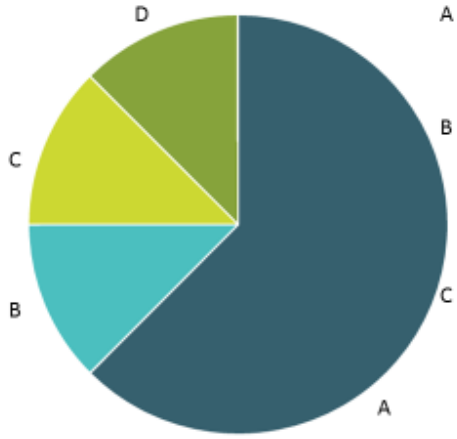
2. Wat doe je bij een oproep 'mijn man heeft een beroerte'?



A	Je laat de patiënt de MUG bellen	14.29%
B	Je geeft de patiënt de eerstvolgende vrije afspraak of je brengt een dringend huisbezoek	28.57%
C	Je belt zelf de MUG	14.29%
D	Je doet een korte anamnese mbt tot de uitvalsverschijnselen en tijd van ontstaan	100%
E	Je doet reeds een uitgebreide anamnese	0%

Beantwoord: 21 Overgeslagen: 0

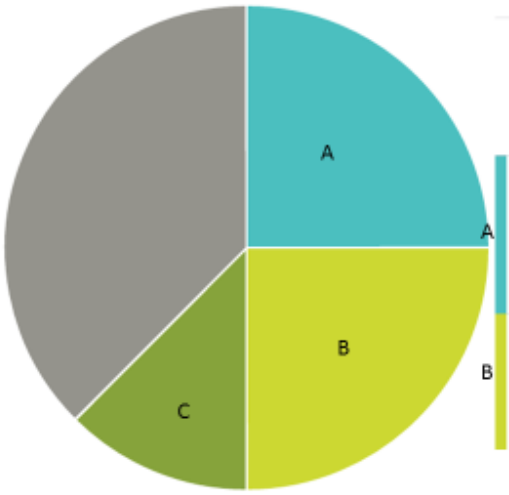
3. Hoe ga je te werk indien een beroerte (anamnestisch) waarschijnlijk is. (tijdvenster = maximale tijd die een acute behandeling toelaat = 4,5 uur)



A	Je verwijst steeds naar de spoeddienst	71.43%
B	Je verwijst enkel de spoeddienst als voldaan wordt aan het tijdsvenster	14.29%
C	Je verwijst enkel de spoeddienst als voldaan wordt aan het tijdsvenster en legt hierna nog een spoedvisite af	14.29%
D	Indien niet voldaan wordt aan het tijdsvenster leg je alsnog een spoedvisite af	14.29%
E	Indien niet voldaan wordt aan het tijdsvenster laat je de patiënt komen wanneer het past	0%

Beantwoord: 21 Overgeslagen: 0

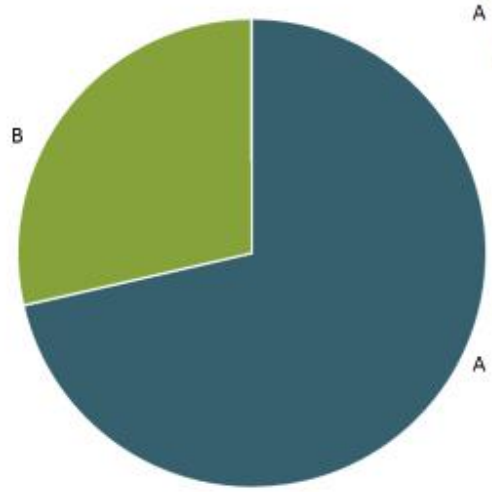
4. Welke behandeling start je ter plekke?



A	Acetylsalicylzuur 160 mg + secundaire preventie als de uitvalsverschijnselen verdwenen zijn	50%
B	Acetylsalicylzuur 80 mg + secundaire preventie als de uitvalsverschijnselen verdwenen zijn	50%
C	LMWH subcutaan + secundaire preventie als de uitvalsverschijnselen verdwenen zijn	25%
	Acetylsalicylzuur 300 mg + secundaire preventie als de uitvalsverschijnselen verdwenen zijn	0%
	Dipyridamole 200 mg + secundaire preventie als de uitvalsverschijnselen verdwenen zijn	0%
	Anticoagulatie + secundaire preventie als de uitvalsverschijnselen verdwenen zijn	0%
	Je start steeds anti-aggregantia, ook al zijn de uitvalsverschijnselen nog aanwezig	0%

Beantwoord: 12 Overgeslagen: 9

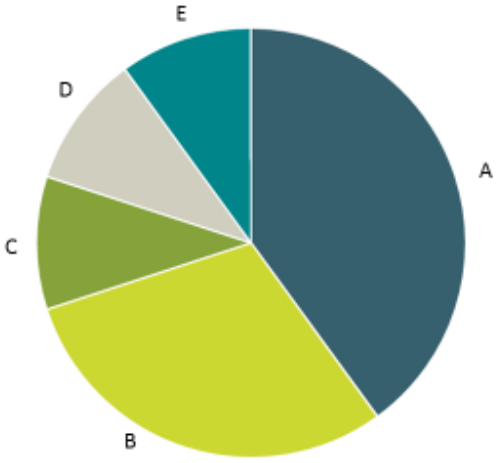
5. Hoe/wanneer verwijs je een patiënt met doorgemaakte TIA?



A	Je verwijst steeds onmiddellijk naar neuroloog	71.43%
	Je houdt rekening met het risico op een CVA volgens de ABCD2-score: verwijzing dient enkel en onmiddellijk te gebeuren bij een hoog-risico patiënt (dit is een score van 4 of meer)	0%
	Je houdt rekening met het risico op een CVA volgens de ABCD2-score: verwijzing dient enkel en binnen de 24u te gebeuren bij een hoog-risico patiënt	0%
B	Je houdt rekening met het risico op een CVA volgens de ABCD2-score: verwijzing dient binnen de 24u te gebeuren bij een hoog-risico patiënt en binnen de week voor een laag-risico patiënt (ABCD2-score minder als 4)	28.57%
	Je houdt rekening met het risico op een CVA volgens de ABCD2-score: verwijzing dient binnen de 24u te gebeuren bij een hoog-risico patiënt en binnen de week voor een laag-risico patiënt (ABCD2-score minder dan 4) en een patiënt die zich laat presenteert (dit is meer dan 1 week na het verdwijnen van de symptomen)	0%

Beantwoord: 21 Overgeslagen: 0

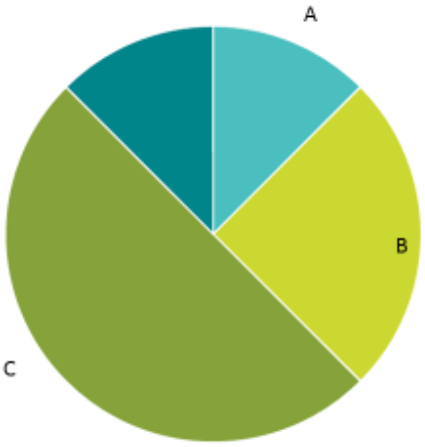
6. Na 2 weken dient de behandeling opgestart in de acutefase aangepast te worden naar de onderhoudsbehandeling. Wat doe je met de bloedverdunning?



A	Acetylsalicylzuur 80 mg 1x/d	57.14%
	Dipyridamol 200 mg 2x/d	0%
B	Plavix 75 mg 1x/d	42.86%
C	Acetylsalicylzuur 80 mg + Dipyridamol 200 mg 2x/d	14.29%
D	Anticoagulatie volgens INR	14.29%
E	NOAC	14.29%

Beantwoord: 21 Overgeslagen: 0

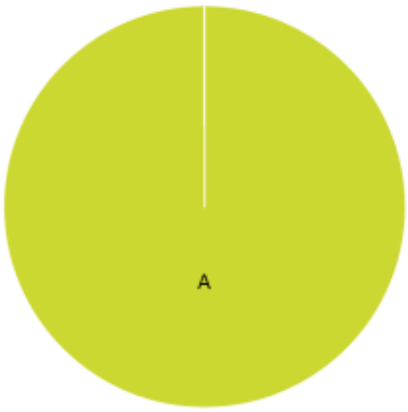
7. Na 2 weken dient de behandeling opgestart in de acutefase aangepast te worden naar de onderhoudsbehandeling. Wat doe je met de bloeddruk?



	sartaan	0%
A	B-blokker	16.67%
B	Diureticum	33.33%
C	ACE-inhibitor	66.67%
	Ca-antagonist	0%

Beantwoord: 19 Overgeslagen: 2

8. Na 2 weken dient de behandeling opgestart in de acutefase aangepast te worden naar de onderhoudsbehandeling. Wat doe je met hypolipemiërende middelen?



	Een statine heeft geen invloed op de secundaire preventie na TIA dus je start dit niet op	0%
	Enkel een statine bij een verhoogde cholesterolwaarde	0%
A	Je start steeds een statine	100%

Beantwoord: 21 Overgeslagen: 0

Algemeen besluit:

Over het algemeen zagen we betere resultaten bij de HAIO's dan bij de huisartsen. Hiervoor zijn meerdere verklaringen mogelijk. Dit is een pathologie waarbij het beleid recent is gewijzigd waardoor de huisartsen die hier niet recent in bijgeschoold zijn nog met oudere, incorrecte informatie werken. Ook is de theoretische opleiding van de HAIO's minder lang geleden en daardoor verser in het geheugen. Tijdens de huisartsopleiding krijgt men ook een examen over de huidige richtlijnen waar deze nog eens kunnen worden opgefrist.
We zien ook dat HAIO's meer naar spoed doorverwijzen. Dit zal zeker te maken hebben met een onzekerheid door gebrek aan ervaring.

4.3.2.4 Ontwikkeling van een internetapplicatie

Deze internetapplicatie kan je vinden op volgende link: http://thesis-philipjansen.rhcloud.com

4.3.3 Finaal nazicht door de leescommissie

De oorspronkelijke aanbeveling werd op basis van de peer review minimaal gewijzigd. Deze laatste versie zal opnieuw voorgelegd worden aan de leescommissie van EBMPracticeNet ter goedkeuring. Deze laatste stap valt buiten het tijdsbestek van onze masterproef.

5 Finale richtlijn

DOELGROEP RICHTLIJN
Deze richtlijn is geschreven voor huisartsen in België. De auteurs trachten in deze richtlijn enkele welomschreven aanbevelingen te formuleren betreft de aanpak van een TIA. We merken hierbij op dat het een onderscheid tussen TIA en CVA initieel niet gemaakt kan worden.

PATIENTENPOPULATIE
Deze richtlijn richt zich op alle patiënten met neurologische uitvalsverschijnselen die door de huisarts gezien worden.

INBRENG VAN DE PATIENT EN AFWEGING DOOR DE HUISARTS
Richtlijnen voor goede medische praktijkvoering zijn richtinggevend bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de eerste lijn. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien de beste aanpak is. Daarnaast is er de agenda van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Het kan dus voorkomen dat huisarts en patiënt samen, verantwoord en beredeneerd, een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de elke aanbeveling aan bod, maar wordt het hier expliciet vermeld.

KLINISCHE VRAGEN
1) Welke medicamenteuze behandeling is aangewezen in het acute stadium van TIA?
2) Welke medicamenteuze behandeling is aangewezen post TIA?
3) Wat moet de huisarts bevragen en onderzoeken bij vermoeden van een TIA?
4) Wanneer en hoe verwijzen we patiënten met vermoeden van een TIA naar een specialistische setting

AANBEVELINGEN

Anamnese
Bepaal bij het eerste contact (meestal telefonisch en hetero-anamnestisch) of een beroerte waarschijnlijk is, met behulp van een gevalideerde tool zoals de FAST-test (Face-Arm-Speech-Time). Deze test wordt bij voorkeur afgenomen door iemand die aanwezig is bij de patiënt en zijn observaties doorgeeft. Gezicht: Vraag de patiënt de tanden te laten zien. Let op of vraag of de mond scheef staat en een mondhoek naar beneden hangt. Arm: Vraag de patiënt om beide armen tegelijkertijd horizontaal naar voren te strekken en de handpalmen naar boven te draaien. Let op of vraag of een arm wegzakt of rondzwalkt. Spraak: Vraag of er veranderingen zijn in het spreken (onduidelijk spreken of niet meer uit de woorden kunnen komen). Tijd: Vraag hoe laat de klachten zijn begonnen. Interpretatie: als de patiënt één van de eerste drie opdrachten niet goed kan uitvoeren, is een beroerte waarschijnlijk. Indien een beroerte waarschijnlijk is en voldaan wordt aan het time-window (tot zes uur na ontstaan van symptomen) voor acute behandeling, bel dan met spoed een ambulance bij patiënten die zich telefonisch melden met uitvalsverschijnselen. Leg hierna een spoedvisite af. (GRADE 1B)

Bevraag onderstaande ter plekke: de aard van de uitvalsverschijnselen zoals paresen, spraak-/taalstoornis. Het tijdstip van ontstaan van de uitvalsverschijnselen. Het beloop tot dan toe, acuut of geleidelijk begin, aanwezigheid van eventuele voortekenen.
De voorgeschiedenis: eerdere episoden met gelijksoortige verschijnselen. Recente bloedingen of operaties? Het gebruik van orale anticoagulantia; tijdstip van laatste inname bij gebruik van nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's). De risicofactoren voor beroerte: hoge bloeddruk, hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, obesitas en overmatig alcoholgebruik, recente pijn op de borst of onregelmatige hartslag, roken, migraine met aura, drugsgebruik, gebruik van systemische hormonale medicatie. (GRADE 2B)

Klinisch onderzoek
Doe volgend klinisch onderzoek: Beoordeel de klinische toestand, het bewustzijn en de stabiliteit van de patiënt volgens de ABCD2-benadering. A: leeftijd 60 of meer = 1 punt. B: bloeddruk systolisch vanaf 140 mm Hg en/of diastolisch meer als 90 mm Hg = 1 punt. C: klinische kenmerken van TIA: unilaterale zwakte = 2 punten, spraakstoornissen zonder zwakte = 1 punt, andere symptomen = 0 punten, D1: duur van de symptomen: < 10 minuten = 0 punten, 10-59 minuten = 1 punt, vanaf 60 minuten = 2 punten. D2: voorgeschiedenis van diabetes = 1 punt. (GRADE 1B)

Onderzoek de aanwezigheid, aard en ernst van uitvalsverschijnselen (ook bij patiënten die anamnestisch geen uitvalsverschijnselen meer hebben). Meet de bloeddruk en ausculteer het hart (ritme en frequentie).

Bepaal de bloedglucosewaarde: hypoglycemie dient uitgesloten te worden.(GRADE 1B)

Acute Behandeling
1. Start onmiddellijk met aspirine 160 mg per dag als de verschijnselen verdwenen zijn, tenzij contra-indicaties (allergie, intolerantie, actieve maagulcera) (GRADE 1A). Een alternatief voor aspirine is clopidogrel 300 mg éénmaal per dag. Na 2 weken dient de definitieve anti-aggregerende therapie te worden opgestart (zie verder). Indien de patiënt reeds trombocytenaggregatieremmers of orale anticoagulantia gebruikt worden deze in ongewijzigde dosering gecontinueerd. Het opstarten van anti-aggregantia dient ook te gebeuren indien de patiënt zich achteraf pas presenteert. Associeer een protonpompinhibitor bij een patiënt met voorgeschiedenis van maagulcera en/of maagbloeding.
Start geen anti-aggregantia indien de verschijnselen nog aanwezig zijn. Een bloeding middels beeldvorming dient eerst uitgesloten te worden. Dit geldt ook voor patiënten die slechts geringe uitvalsverschijnselen hebben. De patiënt komt mogelijk nog in aanmerking voor intraveneuze trombolyse. De toediening van acetylsalicylzuur geeft bij intraveneuze trombolyse een grotere kans op intracerebrale bloedingen.

2. Statine: Patiënten die voor TIA reeds statine namen, dienen deze te continueren (GRADE 2C). Bij alle andere patiënten dient atorvastatine 80 mg te worden gestart ongeacht serum LDL ter secundaire preventie.

3. Bloeddruk: bij patiënten die niet in aanmerking komen voor trombolyse raden wij aan de hypertensie enkel te behandelen bij systolische/diastolische drukken >220/120 mm Hg, of indien er een andere duidelijke indicatie is voor antihypertensiva (actief cardiovasculair leiden, aorta dissectie, pre-eclampsie etc.) (GRADE 2C). Indien er acute verhoging is van de bloeddruk kan dit noodzakelijk zijn om de perfusie van de ischemische gebieden te vrijwaren. Bij patienten die reeds antihypertensiva namen mogen deze hervat worden na 24 uur. De chronische aanpak ter secundaire preventie is fundamenteel anders.

Opmerking: Anticoagulatie mag niet routinematig gestart worden na een TIA. Patiënten bij wie sprake is van voorkamerfibrilleren of een andere cardiale emboliebron komen in aanmerking voor behandeling met orale anticoagulantia (GRADE 2C). Eerst moet een bloeding middels aanvullend onderzoek worden uitgesloten alvorens hiermee wordt gestart. Schrijf in afwachting hiervan acetylsalicylzuur voor indien de verschijnselen verdwenen zijn.

Verwijzen
Bij patiënten met een hoog risico op CVA na een vermoeden van TIA (dit is bij een ABCD2 score van 4 of meer) en bij patiënten met ‘crescendo’ TIA (dit zijn 2 of meer TIA’s in een week) moeten volgende acties ondernomen worden: zo snel mogelijk doorverwijzen naar de neuroloog en zeker binnen de 24 uur na ontstaan van de symptomen. Starten met secundaire preventiemaatregelen van zodra de diagnose bevestigd is, inclusief het bespreken van individuele risicofactoren. Bij patiënten met een vermoeden van TIA met een laag risico op CVA (dit is een ABCD2 score van 3 of minder) of bij patiënten die zich laat aanmelden (dit is meer dan 1 week na verdwijnen van hun symptomen) moeten volgende acties ondernomen worden: zo snel mogelijk doorverwijzen naar de neuroloog en zeker binnen één week na het onstaan van symptomen. Starten met secundaire preventiemaatregelen van zodra de diagnose bevestigd is, inclusief het bespreken van individuele risicofactoren. (GRADE 1B)

Bij patiënten met vermoeden van een TIA waarbij de pathologie en/of het vasculaire gebied onzeker is, moeten verwezen worden met vraag naar medische beeldvorming. Bij voorkeur MRI, tenzij gecontra-indiceerd. 2e keus is een CT-scan. (GRADE 2B)

Secundaire preventie
Het risico van een CVA na een TIA is zo groot dat preventieve medicamenteuze aanpak verantwoord is. Hier wordt de medicamenteuze aanpak besproken die dient opgestart te worden na een TIA ter preventie van progressie naar een CVA. Belangrijk om op te merken is dat hierbuiten nog aanpassingen dienen te gebeuren om de andere risicofactoren te elimineren. Deze vallen echter buiten het bereik van dit punt. De belangrijkste behandelbare risicofactoren voor CVA zijn: hypertensie, diabetes mellitus, roken en dyslipidemie (1-. Belangrijk maar onbehandelbaar zijn: leeftijd, ras, geslacht, familiale belasting en genetica.
1. Anti-aggregantia: Na een TIA dient te worden gestart met anti-aggregantia (GRADE 1A). Acetylsalicylzuur éénmaal daags 80 mg PLUS dipyridamol tweemaal daags 200 mg (Grade 2A). Een alternatief is monotherapie clopidogrel éénmaal daags 75 mg (GRADE 2A). Bij intolerantie raden we monotherapie acetylsalicylzuur éénmaal daags 80 mg aan. De dosis van acetylsalicylzuur van de acute fase (160mg) dient veertien dagen gegeven te worden. Hierna kan overgeschakeld worden op 80 mg. Dipyridamol dient na veertien dagen geassocieerd te worden. De eerste twee weken éénmaal daags 200 mg, hierna tweemaal daags 200 mg. De associatie van acetylsalicylzuur PLUS clopidogrel is niet effectiever en geeft meer bloedingen. Deze combinatie wordt afgeraden (GRADE 1A).

Opmerking: Ook al is de behandeling met clopidogrel recent goedkoper geworden, wordt het beter verdragen en is het gebruiksgemak groter (één pil in plaats van drie), is clopdidogrel in de acute fase na een TIA minder onderzocht. Daarnaast is de meerwaarde van de combinatiebehandeling acetylsalicylzuur en dipyridamol boven monotherapie met acetylsalicylzuur overtuigender aangetoond dan de eventuele meerwaarde van clopidogrel boven acetylsalicylzuur. In deze richtlijn raden we aan de keuze te baseren op contra-indicaties en tolerantie van de medicatie.

2. Orale anticoagulantia: niet gerechtvaardigd in de secundaire preventie van cerebrovasculair accident bij patiënten zonder voorkamerfibrillatie of een andere cardiale emboliebron.

3. Cholesterol: atorvastatine 80 mg ongeacht de LDL-waarde (GRADE 2B). Indien deze niet verdragen wordt, kiest men atorvastatine 10 tot 20 mg of simvastatine 20 tot 40 mg daags. Lipidenverlagende medicatie leidt tot een reductie van de kans op een herseninfarct en andere cardiovasculaire gebeurtenissen. Als zelfs lage dosissen statine niet verdragen worden kan een fibraat overwogen worden.

Opmerking: cholesterolverlaging door andere middelen dan statine (zoals fibraten en dieet) hebben geen significante impact op de secundaire preventie van CVA bij patienten met verhoogde cholesterol. Het is plausibel dat het beschermend effect van een statine te wijten is aan een antitrombotische werking eerder dan aan cholesterolverlaging.

4. Bloeddrukregeling: Beleid rond bloeddruk in de chronische fase is fundamenteel verschillend van de aanpak in de acute fase. Vanaf enkele dagen na een TIA starten met antihypertensieve therapie als de bloedrukwaarden ≥140 mm Hg systolisch of ≥90 mm Hg diastolisch (GRADE 1A). Binnen veertien dagen dienen bloeddrukken consistent onder 130/80 mm Hg te liggen. Bij patiënten die reeds antihypertensiva namen, mogen deze hervatten na enkele dagen. Hoe strikt de bloeddruk precies moet geregeld worden, is onduidelijk. Niet enkel de absolute hoogte van de bloeddruk, maar ook de mate van bloeddrukverlaging is van belang. Bij iedereen met drukken >120/>70 mm Hg raden we aan om de bloeddruk met 10 mm Hg systolisch en/of 5 mm Hg diastolisch te doen dalen. Indien antihypertensiva worden gestart bij patiënten met een bloeddruk <120/<70 mm Hg, zien we bij verdere verlaging van de bloeddruk een verhoging van de kans op een CVA. Ondanks duidelijk bewijs voor het streng regelen van de bloeddruk is er gebrek aan implementatie van de beschikbare resultaten, hetgeen leidt tot een blijvend verhoogd risico na een TIA.

Opmerking: Diuretica en de combinatie van diuretica met een ACE-I blijken werkzamer dan monotherapie met ACE-I, calciumantagonist of diureticum. Monotherapie met bètablokkers worden afgeraden

5. Patiënten met diabetes die een TIA doormaakten, moeten normoglycemisch geregeld worden (GRADE 2C).

BASIS VOOR DEZE AANBEVELINGEN
De fundering van deze richtlijn is de Finse Duodecim richtlijn ‘TIA’. Deze richtlijn hebben de auteurs geadapteerd op grond van de *NICE* richtlijn ‘Stroke’ en de *NHG* standaard ‘beroerte’. Daarnaast hebben de auteurs de nodige aanvullingen aangebracht via een literatuurstudie en consensus.

PEER REVIEW PROCES
Opmerkingen na peer review werden mee opgenomen in deze richtlijn.

REFERENTIES
Duodecim, TIA
NHG standaard, Beroerte
NICE guideline, Stroke Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack
NGC guideline, National Clinical Guideline For Stroke
.
LIJST VAN AUTEURS EN BELANGENVERMENGINGEN
Dr. Philip Jansen, huisarts in opleiding te Wijgmaal
Dr. Tom Koninckx, huisarts in opleiding te Eke
Professor Dr. Patrick Vankrunkelsven, huisarts en verbonden aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde
Martine Goossens, verbonden aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde

6 Discussie

6.1 Screeningsfase

In de eerste stap definieerden we de klinische vragen in PIPOH-vorm. Deze initiële zoektopdracht gaf te enge resultaten. We besloten daarom algemener te zoeken op de MESH-termen “TIA” en “CVA”. De gevonden literatuur vormde de basis voor het verdere adaptatieproces. Door eveneens te zoeken op CVA werd onze richtlijn op sommige punten wel wat breder dan enkel de transiënte ischemische aanval. In de recente literatuur echter stellen ze dat beide begrippen best ook tezamen benaderd worden. Talrijke wetenschappelijke zoekmachines werden aangewend, doch sluit dit niet uit dat we alle relevantie literatuur includeerden. Alle bronnen werden door ons gescreend volgens objectieve criteria. Aangezien wij, als auteurs van deze geadapteerde richtlijn, niet ervaren zijn in het screenen van richtlijnen kon selectiebias hier optreden. Na deze screening bleven zeven richtlijnen over. De AGREE 2 score werd voor elk van hen door beide auteurs bepaald. Deze puntentoekenning gebeurde eveneens op een subjectieve manier. Doch was er geen merkelijk verschil tussen de puntenscores van beide auteurs. Eén zeer goede richtlijn en vier goede richtlijnen bleven over. Ditmaal werd geselecteerd op de courantheid, mate van samenhang en de toepasbaar van de richtlijnen. We baseerden de verdere aanpassingen op twee richtlijnen, namelijk *Stroke Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (NICE)*en de *NHG* standaard *‘Beroerte’*. Belangrijke informatie werd naar het einde adaptatieproces bijkomend gehaald uit de *National clinical guideline for stroke*.

De screeningsfase met behulp van de matrix was bijzonder tijdrovend. Door het doorlopen van de verschillende stappen werd inzicht verkregen in het ontwikkelingsproces van richtlijnen. Ook werd duidelijk dat richtlijnen een houvast kunnen bieden, maar kritisch moeten worden bekeken. Een richtlijn is een interpretatie van de beschikbare evidentie door een selecte groep richtlijnenontwikkelaars, die je niet op iedere patiënt zomaar kan toepassen. De matrix waarin alle stappen gedocumenteerd konden worden, was een handig instrument. Op deze manier hadden we een overzicht over het proces dat we gedurende een jaar doorlopen hadden. Anderzijds was de matrix door zijn volume niet gebruiksvriendelijk.

6.2 Adaptatiefase

Tijdens de adaptatiefase bleek dat de Duodecim richtlijn “TIA” zeer beknopt was en beperkt wetenschappelijk onderbouwd. Nagenoeg geen enkele aanbeveling kon in zijn huidige vorm blijven bestaan. We baseerden ons voor de nieuwe aanbevelingen hoofdzakelijk op de *NICE* richtlijn aangevuld met gegevens van de *NHG* standaard en andere recente literatuurbronnen. We kozen deze bronnen omdat ze zeer nauwkeurig en methodologisch correct zijn opgesteld, en bovendien toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext.
De oorspronkelijke Finse richtlijn gaat niet in op de acute behandeling van een TIA. Rondom het opstarten van een statine in de acute fase blijft discussie bestaan. Wel kan aangenomen worden dat het opstarten van een statine veilig kan gebeuren 48 uur na het ontstaan van de uitvalsverschijnselen.
Wat betreft de secundaire preventie is de initiële richtlijn kort en vaag. Hier werden majeure aanpassingen verricht. Bloeddrukverlaging zal het risico het meest verlagen. Verder onderzoek is nodig naar de mate van bloeddrukdaling alsook naar het antihypertensivum dat men bij voorkeur zal gebruiken. De combinatie van een diureticum met ACE-inhibitor lijkt momenteel voorrang te krijgen als er gestart wordt met duale therapie. Anti-aggregerende therapie is eveneens van fundamenteel belang. Wij opteren hier voor de combinatie van acetylsalicylzuur met dypiridamole aangezien deze therapie het meest onderbouwd is. Anticoagulatie heeft enkel z’n plaats bij ritmestoornissen als oorzaak van een TIA. In andere gevallen weegt het bloedingsrisico niet op tegen de potentiële gezondheidswinst. Atorvastatine 80 milligram raden wij aan als cholesterolverlagend geneesmiddel. Een gezonde levensstijl geldt eveneens als belangrijke secundaire preventie, maar deze niet-medicamenteuze adviezen vallen buiten het bestek van ons adaptatieproces.
De Duodecim richtlijn geeft noch bij de anamnese noch bij het klinisch onderzoek een leidraad. Er wordt slechts een opsomming van symptomen gegeven aangevuld met een beperkt klinisch onderzoek. Allereerst dient bij neurologische uitvalsverschijnselen te worden nagegaan of een TIA waarschijnlijk is. Wij volgen hier het advies van *NICE* en *NHG* om gebruik te maken van de FAST-test omwille van de makkelijke toepasbaarheid en relatief hoge sensitiveit en specificiteit. Tevens is deze test voldoende wetenschappelijk onderzocht.

De aanbevelingen van Duodecim inzake het verwijsgedrag zijn afwezig. Ze halen alleen aan dat patiënten met het vermoeden van een TIA naar de tweede lijn moeten voor beeldvorming, bij voorkeur MRI van de hersenen. Tevens zal het cardiovasculaire stelsel klinisch volledig geëvalueerd moeten worden met behulp van een perifeer bloedbeeld, een elektrocardiogram en een duplex van de carotiden. Bij verwijzing naar de tweede lijn na een TIA moet men rekening houden met het risico op een CVA. Hiervoor bestaan verschillende modellen. Wij opteren voor het ABCD2-model aangezien dit model door beide richtlijnen gehanteerd wordt. Doch zou het ABCD3-model betrouwbaarder zijn, maar gezien dit slechts door één studie naar voor wordt geschoven, leggen we deze bron naast ons neer. Nog accurater is het ABCD3-i-model. Dit includeert echter beeldvorming, hetgeen in de eerste lijn niet mogelijk is. We merken hierbij op dat alle patiënten na een TIA een verhoogd risico lopen op een CVA. Indien mogelijk is steeds een zo snel mogelijke doorverwijzing aangewezen.

Naast het opstellen van een voorlopige versie van de richtlijn, gaven we aan elke aanbeveling een GRADE. Het toekennen van deze scores was voor ons beiden nieuw. Door het gebrek aan expertise kunnen er mogelijks interpretatiefouten opgetreden zijn bij het bepalen van deze GRADE. Een betere opleiding hieromtrent in de vorm van meerdere infosessies zou de kans op dergelijk fouten kunnen reduceren.

6.3 Implementatiefase

De richtlijn, zoals opgesteld in de voorbije stappen, werd ter beoordeling voorgelegd aan een groep van toekomstige gebruikers. We stelden onze richtlijn voor aan twee seminariegroepen, vijf huisartsengroepen en aan het neurologisch team van het ziekenhuis van Tienen. De artsen die deelnamen aan de implementatiefase werden niet at random gekozen. De geadapteerde richtlijn en steekkaart werden voorgelegd aan de seminariegroep waarin de twee haio's zaten en in huisartsengroepen van de regio's waarin de haio's werkten. Mogelijks werden de scores beïnvloed doordat de artsen in die groepen elkaar en de HAIO's kenden. Daarnaast is het mogelijk dat de artsen elkaar door hun opmerkingen beïnvloedden. Bovendien gaat het maar om een beperkte groep artsen waardoor de resultaten niet veralgemeend mogen worden. Tevens werd maar één expert opinie gevraagd hetgeen ook bias geeft. De voorstellingen aan huisartsen en huisartsen in opleiding werden niet opgenomen. De gegevens werden verzameld door onszelf. Hierdoor is het mogelijk dat een aantal belangrijke opmerkingen verloren zijn gegaan.

Op basis van de peer review werden minimale aanpassingen verricht. De eerstelijnsartsen suggereerden om vage begrippen te concretiseren alsook de flowchart uitgebreider te verklaren zodat deze ook als losstaande entiteit gebruikt kan worden. Een andere interessante opmerking is dat we als huisarts bij patiënten die niet meteen doorverwezen worden reeds op zoek kunnen gaan naar een mogelijke oorzaak van de TIA met behulp van een bloedstaal en ECG. De belangrijkste suggestie die we kregen van de experten was dat er bij een positieve FAST-test bij een patiënt met symptomen langer als vier en half uur ook met spoed verwezen moet worden. Hedendaags worden trombectomieën succesvol uitgevoerd tot zes uur na het ontstaan van uitvalsverschijnselen. Aangezien dit advies belangrijke gezondheidswinst kan opleveren zonder belangrijke bijkomende negatieve gevolgen namen we deze aanbeveling over. Tevens starten zij vaak met acetylsalicylzuur in monotherapie als secundaire preventie. Aangezien dit absoluut niet onze literatuurzoektocht aanbod kwam, doen we hier geen aanpassing.

Tot slot kan gesteld worden dat het adaptatieproces nuttig en noodzakelijk was. Zowel de vergelijking van de Duodecim richtlijn met andere richtlijnen als met andere Belgische EBM bronnen en de input van de peerreview én een expertopinie, leidde tot heel wat verduidelijking, verfijning, en aanpassing van de aanbevelingen aan de Belgische situatie.

7 Conclusie

Na het doorlopen van de screenings-en adaptatiefase bleek dat een adaptatie van de huidige Duodecim richtlijn noodzakelijk was. De oorspronkelijke Finse richtlijn is wetenschappelijk immers uitermate zwak onderbouwd en fungeert tevens niet als adequate richtlijn in de eerste lijn. Aan de hand van vier klinische vragen doorliepen we het Adapte-proces. Recente literatuur werd verzameld, gefilterd en geïnterpreteerd. Een nagenoeg nieuwe richtlijn die toepasbaar is in de Belgische zorgcontext, is het resultaat. Een bijhorende, praktijkgerichte flowchart werd ontwikkeld als eenvoudige leidraad in de aanpak van een TIA.
Na een toetsing in de praktijk door middel van een peerreview bij toekomstige gebruikers van de richtlijn, bleek dat dergelijke richtlijn met flowchart zeer nuttig kan zijn bij patiënten met neurologische uitval. Een steekproef leerde ons dat de kennis omtrent deze pathologie verrassend beperkt is. Een expert-opinie werd eveneens geïncludeerd bij de finalisatie van de richtlijn. Op grond van al deze praktijkgerichte bronnen werden voor een laatste maal mineure aanpassingen verricht. De adaptatie van de initiële Duodecim richtlijn aan de Belgische zorgcontext werd op deze manier afgerond. De richtlijn fungeert samen met de flowchart als houvast voor artsen in hun diagnostiek en beleid bij het vermoeden van een TIA.

Tot slot werd een handige internetapplicatie ontwikkeld op basis van de flowchart. Idealiter wordt deze tool geïntegreerd in het medisch dossier van iedere huisarts. Door het ingeven van de juiste patiëntkenmerken krijg je binnen luttele seconden het correcte beleid bij een patiënt met neurologische uitvalsverschijnselen.

Het was boeiend en leerrijk om het adaptatieproces van een richtlijn van begin tot einde te doorlopen. We beseffen dat het opstellen van richtlijnen een tijdrovende en arbeidsintensieve opdracht is. Van onsamenhangende wetenschappelijke literatuur gaat men naar correcte, praktisch hanteerbare aanbevelingen. Het ontwikkelen van dergelijke richtlijnen is echter van essentieel belang om te steven naar een evidence based geneeskunde. Tevens zijn richtlijnen voor jonge artsen zoals wij zeer nuttig als leidraad en bieden ze een houvast in onze prille huisartsencarrière.

8 Bronnen

* NHG standaard, Beroerte
* NICE guideline, Stroke Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack
* NGC guideline, National Clinical Guideline For Stroke

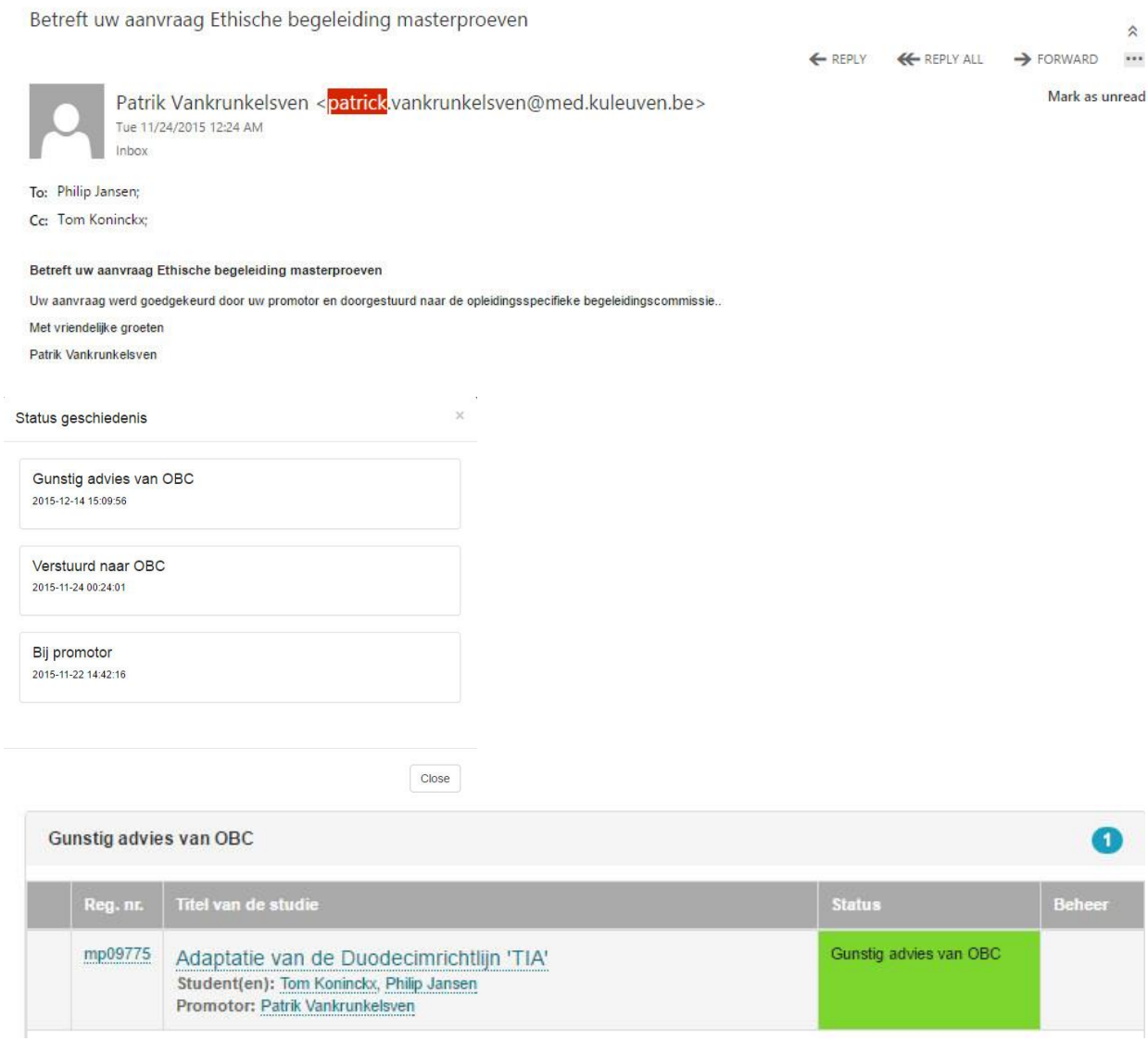
1. Vaartjes I, Bots ML, Poos MJJC. Hoe vaak komt een beroerte voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid (2007).
2. Vaartjes I, O'Flaherty M, Capewell S, Kappelle J, Bots M. Remarkable decline in ischemic stroke mortality is not matched by changes in incidence. Stroke 2013;44:591-7.
3. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. BMJ 2004; 328:326.
4. Ois A, Gomis M, Rodríguez-Campello A, et al. Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. Stroke 2008; 39:1717.
5. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. Lancet 2007;370(9596):1432–1442.
6. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurology 2007;6(12):1063–1072
7. Lavallee PC, Meseguer E, Abboud H et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access(SOS-TIA): feasibility and effects. Lancet Neurology2007;6(11):953–960.
8. 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;358:1033-41
9. Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Ageno W. Statins for acute ischemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 8. Art. No.: CD007551. DOI:10.1002/14651858.CD007551.pub2
10. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013; 44:870.
11. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. Neurology 2007; 69:904.
12. Flint AC, Kamel H, Navi BB, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. Stroke 2012; 43:14
13. Flint AC, Kamel H, Navi BB, et al. Inpatient statin use predicts improved ischemic stroke discharge disposition. Neurology 2012; 78:1678.
14. Ní Chróinín D, Callaly EL, Duggan J, et al. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: the North Dublin Population Stroke Study. Stroke 2011; 42:1021.
15. Harmsen P, Lappas G, Rosengren A, Wilhelmsen L. Long-term risk factors for stroke: twenty-eight years of follow-up of 7457 middle-aged men in Göteborg, Sweden. Stroke 2006; 37:1663.
16. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? Stroke 2006; 37:2181.
17. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. Neurol Clin 2008; 26:871.
18. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. Stroke 2003; 34:1364.
19. Jood K, Ladenvall C, Rosengren A, et al. Family history in ischemic stroke before 70 years of age: the Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke. Stroke 2005; 36:1383.
20. Meschia JF, Worrall BB, Rich SS. Genetic susceptibility to ischemic stroke. Nat Rev Neurol 2011; 7:369.
21. Howard VJ. Reasons underlying racial differences in stroke incidence and mortality. Stroke 2013; 44:S126.
22. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke (PROFESS). N Engl J Med 2008; 359:1238.
23. Zuurbier SM, Vermeer SE, Hilkens PHE, Algra A, Roos YBWE. Secundaire preventie met clopidogrel na TIA of herseninfarct. Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157:A5836.

24. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. 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; 364:331.
25. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events (CHARISMA). N Engl J Med 2006; 354:1706.
26. De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ, et al. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. Cochrane Database Syst Rev 2012; 9:CD001342.
27. Amarenco, Pierre, and Julien Labreuche. "Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention."*The Lancet Neurology* 8.5 (2009): 453-463.
28. Amarenco, Pierre, et al. "Effect of high-dose atorvastatin on renal function in subjects with stroke or transient ischemic attack in the SPARCL trial." *Stroke*45.10 (2014): 2974-2982.
29. Jauch, Edward C., et al. "Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 44.3 (2013): 870-947.
30. Stone, Neil J., et al. "2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." *Journal of the American College of Cardiology* 63.25_PA (2014): 2889-2934.
31. Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, et al. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med 2003; 163:669.
32. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 1998; 128:89.
33. Boan AD, Lackland DT, Ovbiagele B. Lowering of blood pressure for recurrent stroke prevention. Stroke 2014; 45:2506.
34. ASA Sacco, Ralph L., et al. "Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline." *Circulation* 113.10 (2006): e409-e449.
35. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2007; :CD002003.
36. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol 2007; 100:1254.
37. Bangalore S, Wild D, Parkar S, et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008; 52:1062.
38. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D et al. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care,emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. Stroke 2003;34(1):71–76.
39.Nor AM, McAllister C, Louw SJ et al. Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients. Stroke 2004;35(6):1355–1359
40. Bray JE, Martin J, Cooper G et al. An interventional study to improve paramedic diagnosis of stroke. Prehospital Emergency Care 2005;9(3):297–302
41. Amort M, Fluri F, Schafer J, Weisskopf F, Katan M, Burow A, et al. Transient ischemic attack versus transient ischemic attack mimics: frequency, clinical characteristics and outcome. Cerebrovasc Dis 2011;32:57-64.
42. Ferro JM, Falcao I, Rodrigues G, Canhao P, Melo TP, Oliveira V, et al. Diagnosis of transient ischemic attack by the nonneurologist. A validation study. Stroke 1996;27:2225-9.
43. Oosterhuis HJGH. Klinische Neurologie. Houten/Zaventem: Bohn Stafleu Van Loghum, 2000.
44. Sandercock P. Recent developments in the diagnosis and management of patients with transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. Q J Med 1991;78:101-12.
45. Bray JE, Coughlan K, Bladin C. Can the ABCD Score be dichotomised to identify high-risk patients with transient ischaemic attack in the emergency department? Emergency Medicine Journal 2007;24(2):92–95.
46. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet 2007;369(9558):283–292.

47. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. Lancet 2005;366(9479):29–36.
48. Tsivgoulis G, Spengos K, Manta P et al. Validation of the ABCD score in identifying individuals at high early risk of stroke after a transient ischemic attack: a hospital-based case series study.
Stroke 2006;37(12): 2892–2897.
49. Cucchiara BL, Messe SR, Taylor RA et al. Is the ABCD score useful for risk stratification of patients with acute transient ischemic attack? Stroke2006;37(7):1710–1714.
50. Nor AM, Davis J, Sen B et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. Lancet Neurology 2005;4(11):727–734
51. Whiteley WN[1], Wardlaw JM, Dennis MS, Sandercock PA. Clinical scores for the identification of stroke and transient ischaemic attack in the emergency department: a cross-sectional study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Sep;82(9):1006-10. doi: 10.1136/jnnp.2010.235010. Epub 2011 Mar 14.
52**.** Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2007;6:1063-72.
53. Giles MF, Rothwell PM. Systematic review and pooled analysis of published and unpublished validations of the ABCD and ABCD2 transient ischemic attack risk scores. Stroke 2010;41:667-73.
54. Galvin R, Geraghty C, Motterlini N, Dimitrov BD, Fahey T. Prognostic value of the ABCD(2) clinical prediction rule: a systematic review and meta-analysis. Fam Pract 2011;28:366-76.
55. Sanders LM, Srikanth VK, Blacker DJ, Jolley DJ, Cooper KA, Phan TG. Performance of the ABCD2 score for stroke risk post TIA: Meta-analysis and probability modelling. Neurology 2012;971-80.
56. Takuya Kiyohara, MD; Masahiro Kamouchi, MD; Yasuhiro Kumai, MD; Toshiharu Ninomiya, MD; Jun Hata, MD; Sohei Yoshimura, MD; Tetsuro Ago, MD; Yasushi Okada, MD; Takanari Kitazono, MD for the FSR investigators ABCD3 and ABCD3-I Scores Are Superior to ABCD2 Score in the Prediction of Short- and Long-Term Risks of Stroke After Transient Ischemic Attack.

9 Bijlagen

9.1 Ethische commissie



Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven

REPLY REPLY ALL FORWARD

Patrik Vankrunkelsven <patrick.vankrunkelsven@med.kuleuven.be>
Tue 11/24/2015 12:24 AM
Inbox

Mark as unread

To: Philip Jansen;
Cc: Tom Koninckx;

Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven

Uw aanvraag werd goedgekeurd door uw promotor en doorgestuurd naar de opleidingsspecifieke begeleidingscommissie..
Met vriendelijke groeten
Patrik Vankrunkelsven

Status geschiedenis

Gunstig advies van OBC
2015-12-14 15:09:56

Verstuurd naar OBC
2015-11-24 00:24:01

Bij promotor
2015-11-22 14:42:16

Close

Gunstig advies van OBC 1

	Reg. nr.	Titel van de studie	Status	Beheer
	mp09775	Adaptatie van de Duodecimrichtlijn 'TIA' Student(en): Tom Koninckx, Philip Jansen Promotor: Patrik Vankrunkelsven	Gunstig advies van OBC	



Gunstig advies van OBC

2015-12-14 15:09:56

Bekijk status geschiedenis

Student(en): Tom Koninckx
Philip Jansen

Promotor: Patrik Vankrunkelsven (patrick.vankrunkelsven@med.kuleuven.be - u0013683 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)

Faculteit: Geneeskunde

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

Het onderzoek is: monocentrisch

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

Het onderzoek is: Overige.

BIJKOMENDE GEGEVENS:

Achtergrond: Actueel zijn er een duizendtal Duodecim EBM Guidelines, dewelke zijn opgesteld aan de hand van criteria die geaccrediteerd zijn door de NHS. Dergelijke richtlijnen zijn weliswaar niet allemaal opgesteld volgens een goede methodiek. Vandaar de nood aan adaptatie.
Wij hebben gekozen om de Duodecim richtlijn 'TIA' aan te passen volgens onderstaande klinische vragen (zie vraagstelling).

Vraagstelling:
- Welke medicamenteuze behandeling is aangewezen in het acute stadium van TIA?
- Welke medicamenteuze behandeling is aangewezen post TIA?
- Wat moet de huisarts bevragen en onderzoeken bij vermoeden van een TIA?
- Wanneer en hoe verwijzen we patiënten met vermoeden van een TIA naar een specialistische setting?

Methodologie: Het adaptatieproces bestaat uit 3 fasen:
1/ Screeningsfase waarbij er 6 stappen verricht werden: opstellen van klinische vragen, zoeken naar relevante richtlijnen, screenen van relevante richtlijnen, beoordeling van de geselecteerde richtlijnen op basis van AGREE 2, selectie van de aanbeveling voor verder gebruik, nazicht door een leescommité.
2/ Adaptatiefase waarbij de 'GRADE' van de aanbevelingen bepaald wordt en een eerste versie van de aanbevelingen geformuleerd wordt.
3/ Implementatiefase waarbij de toepasbaarheid van de aangepaste richtlijn wordt getoetst in een LOK-groep in aanwezigheid van een specialist ter zake (neuroloog). Tevens zal een algoritme opgesteld worden als implementatietool. Indien mogelijk zal de richtlijn gebruikt worden in de praktijk.

Referenties:
- NICE GUIDELINE
- NHG richtlijn
- Minerva EBM

Informed consent / vragenlij...

9.2 Steekproef

In het kader van onze Masterproef willen we met onderstaande vragenlijst peilen naar de belemmeringen die er bestaan rond de huidige aanpak van een TIA.
Meerdere antwoorden zijn mogelijk. Opmerkingen mogen steeds geplaatst worden. Deze worden dan meegenomen in de verwerking van onze thesis. Alvast bedank voor de bereidwillige medewerking.

1. Wat doe je bij een oproep 'mijn man heeft een beroerte'?
a. Je laat de patiënt de MUG bellen
b. Je geeft de patiënt de eerstvolgende vrije afspraak of dringend huisbezoek
c. Je belt zelf de MUG
d. Je doet een korte anamnese mbt tot de uitvalsverschijnselen en tijd van ontstaan
e. Je doet reeds een uitgebreide anamnese

2. Hoe ga je te werk indien een beroerte (anamnestisch) waarschijnlijk is. (tijdvenster = maximale tijd die een acute behandeling toelaat = 4,5 uur)
a. Je verwijst steeds naar de spoeddienst
b. Je verwijst enkel de spoeddienst als voldaan wordt aan het tijdsvenster
c. Je verwijst enkel de spoeddienst als voldaan wordt aan het tijdsvenster en legt hierna nog een spoedvisite af

d. Indien niet voldaan wordt aan het tijdsvenster leg je alsnog een spoedvisite af
e. Indien niet voldaan wordt aan het tijdsvenster laat je de patiënt komen wanneer het past

3. Welke behandeling start je ter plekke?
a. Acetylsalicylzuur 300 mg + secundaire preventie als de uitvalsverschijnselen verdwenen zijn
b. Acetylsalicylzuur 160 mg + secundaire preventie als de uitvalsverschijnselen verdwenen zijn
c. Acetylsalicylzuur 80 mg + secundaire preventie als de uitvalsverschijnselen verdwenen zijn
d. LMWH subcutaan + secundaire preventie als de uitvalsverschijnselen verdwenen zijn
e. Dipyridamol 200 mg + secundaire preventie als de uitvalsverschijnselen verdwenen zijn
f. Anticoagulatie + secundaire preventie als de uitvalsverschijnselen verdwenen zijn
e. Je start steeds anti-aggregantia, ook al zijn de uitvalsverschijnselen nog aanwezig

4. Hoe/wanneer verwijs je een patiënt met doorgemaakte TIA?
a. Je verwijst steeds onmiddellijk naar neuroloog
b. Je houdt rekening met het risico op een CVA volgens de ABCD2-score: verwijzing dient enkel en onmiddellijk te gebeuren bij een hoog-risico patiënt (dit is een score van 4 of meer)
c. Je houdt rekening met het risico op een CVA volgens de ABCD2-score: verwijzing dient enkel en binnen de 24u te gebeuren bij een hoog-risico patiënt
d. Je houdt rekening met het risico op een CVA volgens de ABCD2-score: verwijzing dient binnen de 24u te gebeuren bij een hoog-risico patiënt en binnen de week voor een laag-risico patiënt (ABCD2-score minder dan 4)
e. Je houdt rekening met het risico op een CVA volgens de ABCD2-score: verwijzing dient binnen de 24u te gebeuren bij een hoog-risico patiënt en binnen de week voor een laag-risico patiënt (ABCD2-score minder dan 4) en een patiënt die zich laat presenteert (dit is meer dan 1 week na het verdwijnen van de symptomen)

5. Na 2 weken dient de behandeling opgestart in de acutefase aangepast te worden naar de onderhoudsbehandeling. Wat doe je?
A. Op niveau van bloedverdunning
i. Acetylsalicylzuur 80 mg 1x/d
ii. Dipyridamol 200 mg 2x/d
iii. Clopidogrel 75 mg 1x/d
iv. Acetylsalicylzuur 80 mg +Dipyramidol 200 mg 2x/d
v. Anticoagulatie volgens INR
vi. NOAC

B. Op niveau van bloeddrukregeling (streefwaarde is 130/80mmHg)
i. Angiotensinereceptor-antagonist
ii. B-blokker
iii. Diureticum
iv. ACE-inhibitor
v. Ca-antagonist

C. Op niveau van de lipidenconcentratie
i. Een statine heeft geen invloed op de secundaire preventie na TIA dus je start dit niet op
ii. enkel een statine bij een verhoogde cholesterolwaarde
iii. je start steeds een statine

9.3 Werkverdeling masterproef

Auteur Philip Jansen behandelde in deze thesis de klinische vragen 1 en 2.
Auteur Tom Koninckx behandelde in deze thesis de klinische vragen 3 en 4.
Beide auteurs schreven respectievelijk de onderdelen betreffende hun vooropgestelde klinische vragen. Doch trad ook een wisselwerking op waarbij nuttige literatuur aangaande andermans klinische vragen bestudeerd en doorgegeven werd.
Wat betreft de gemeenschappelijke onderdelen werd een gelijkmatige verdeling gemaakt. De ene auteur las het schrijfwerk van de andere na en verbeterde waar nodig en vice versa. Tot slot werd de hele scriptie gezamenlijk nagelezen en gecorrigeerd tot de finale versie.