Subacute Thyreoïditis

Aanpassing Duodecim-richtlijn aan Belgische context

De hert Line, Ugent

Promotor: Prof. Dr. Avonts, Dirk, Ugent

Co-promotoren: Prof. Dr. Poelman, Tom, Ugent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Abstract

Inleiding: Subacute thyreoïditis is een zelflimiterende ontsteking van de schildklier. Ondanks dat het om een eerder zeldzame aandoening gaat, bestaat er een duodecim-richtlijn die ziektebeeld, diagnose en behandeling beschrijft.

Doel: Het doel van de scriptie bestond erin de onderbouwende literatuur van de richtlijn door te nemen en, waar nodig, de richtlijn aan te passen aan Belgische zorgcontext. Om het onderzoeksveld af te bakenen werd enkel het deeltje 'behandeling van subacute thyreoïditis' van de duodecim - richtlijn op nood tot aanpassing onderzocht.

Werkwijze: De aanpassing gebeurde volgens de procedure beschreven in *'adaptatie duodecim richtlijnen, versie 4'*. Zowel andere bestaande richtlijnen over subacute thyreoïditis, als nieuwe evidentie, werd gezocht en verwerkt. Dit leidde tot een mineure aanpassing aan de bestaande richtlijn, en een toekenning van bewijskracht volgens GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
De geadapteerde richtlijn werd onderworpen aan een peer review. Die vond plaats in twee groepen, één met huisartsen-in-opleiding en één lokale overleg kring van huisartsen. Bijkomend werd advies van twee endocrinologen gevraagd. De bemerkingen resulteerden in de verdere aanpassing van enkele details.

Resultaat: De behandeling van subacute thyreoïditis hangt af van de fase van de aandoening.
De behandeling van de fase van schilklierdestructie, welke gepaard gaat met hyperthyreoïdie of thyrotoxicose, bestaat uit een stappenplan van afwachten, NSAID's en/of bètablokkers en methylprednisolone. De belangrijkste aanpassing ten opzichte van de duodecimrichtlijn is een vermindering van de initiële dosis prednisolone van 40mg naar methylprednisolone 12mg en het bijvoegen van 'verwijzing naar een endocrinoloog' als evenwaardige stap aan 'behandelen met glucocorticoïden.' Het onderbouwende bewijs voor deze aanbeveling is gering; het gaat om een zwakke aanbeveling.
De behandeling van de fase van hypothyreoïdie die op de fase van destructie volgt bestaat louter uit opvolging of, waar nodig, behandelen met l-thyroxine. Hierin werd geen aanpassing gemaakt t.o.v. de duodecim-richtlijn, enkel een verkorte termijn voor opvolging werd gesuggereerd. Hier gaat het om een sterkere aanbeveling, maar met weinig bewijskracht.

Besluit: Het deel behandeling van de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn, onderging een milde aanpassing na literatuuronderzoek en peer review. Een samenvattingskaartje werd ontworpen.

Inhoudsopgave

Abstract 2
Inhoudsopgave 3
Inleiding 5
Literatuur 5
Screeningsfase 5
Waarderen geselecteerde richtlijnen en evidentie 6
Waarderingsproces per richtlijn 6
NHG – Schilklieraandoeningen 6
NIV – schildklierfunctiestoornissen 8
ATA - Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis 8
Nieuwe evidentie 9
Discussie – formulatie aanbevelingen 11
Hyperthyreoïdie 11
Hypothyreoïdie 12
Adaptatiefase: eerste versie richtlijn als resultaat 12
Aanbeveling DUODECIM 12
Aangepaste aanbeveling 12
Implementatiefase 13
werkwijze 13
Registratie 14
Resultaten 14
Peilen bekendheid 14
Scoren aanbevelingen 16
Bemerkingen 18
Tweedelijnsvisie: opmerkingen en aanvullingen 18
Bespreking 18
Discussie 21
Sterktes en beperkingen 22
Besluit 23
Referenties 24

Bijlagen 25
Bijlage 1 (duodecim richtlijn) 26
Bijlage 2a (klinische vragen) 27
Bijlage 2b (resultaten zoektocht evidentie) 28
Bijlage 2c (weerhouden richtlijnen) 29
Bijlage 2d (AGREE) 30
Bijlage 2e (tabel NHG) 31
Bijlage 2f (tabel NIV) 32
Bijlage 2g (tabel ATA) 33
Bijlage 2h (tabel conclusive adaptatieproces) 34
Bijlage 3a (aanvraag ethische commissie) 35
Bijlage 3b (informatiebrief) 40
Bijlage 3c (toestemmingsformulier) 42
Bijlage 3d (goedkeuring ethische commissie) 43
Bijlage 4 (PPT presentatie) 45
Bijlage 5 (KENNISVRAGENLIJST EN EVALUATIEFORMULIER) 46
Bijlage 6 (samenvattingskaartje) 50

Inleiding

Subacute thyreoïditis is een zelflimiterende ontsteking van de schildklier.[8] De aandoening kan enkele weken tot enkele maanden aanhouden en verloopt in drie fasen: Een fase van transiënte thyrotoxicose, een fase van hypothyreoïdie gevolgd door een terugkeer naar een normale schildklierfunctie bij 90% van de patiënten. De eerste fase wordt veroorzaakt door een destructie van schildklierhormoon producerende cellen, waarbij teveel schildklierhormoon vrijkomt. Een tweede fase treedt op ten gevolge van een dalend schildklier-stimulerend-hormoon (TSH) in antwoord op de verhoogde vrijstelling van schilklierhormoon in de eerste fase. De initiële inflammatie met destructie is een zelflimiterend proces: Herstel treed op, de dip in TSH normaliseert en euthyreoïdie komt terug. De thyrotoxische fase is geassocieerd met pijn ter hoogte van de schildklier en een griepaal beeld met koorts, spierpijn en algemene malaise.[8]

Subacute thyreoïditis is een eerder zeldzame pathologie. De incidentie wordt geschat op 5/100000/jaar in de US[1], eerder bij gebrek aan epidemiologische studies betreffende deze pathologie.

De databank van de door Duodecim ontwikkelde richtlijnen bevatten elk aanbevelingen voor de praktijk. In vele gevallen zijn deze aanbevelingen inhoudelijk juist en in overeenstemming met de Belgische praktijk of context. In sommige gevallen zijn de aanbevelingen onjuist en is een herziening van de richtlijn noodzakelijk.[2]
De duodecim richtlijn beschouwt subacute thyreoïditis als een eerstelijnspathologie en bevat duidelijke adviezen voor herkenning en behandeling in eerste lijn, ondanks de beperkte incidentie. Het doel van deze scriptie bestond erin de bestaande literatuur door te nemen en een eventuele nood tot aanpassing te achterhalen.

In samenwerking met Hanne VandeVondele werd voor de Finse Duodecim richtlijn “Subacute Thyroiditis” (Bijlage 1) 2013, de procedure voor ‘aanpassing naar de Belgische zorgcontext’ doorlopen. Deze procedure is een gestandaardiseerd protocol van EBM-PracticeNet dat opgemaakt werd aan de hand van “ADAPTE Manual and Resource Kit”. EBM-PracticeNet is een elektronisch platform waarop deelnemende EBM-organisaties hun evidence-based richtlijnen nationaal beschikbaar kunnen maken voor Belgische eerstelijns zorgverleners, zoals huisartsen. Dit platform geeft dankzij het RIZIV (Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering), naast Belgische richtlijnen ook toegang tot de richtlijnen ontwikkeld door Finse huisartsenvereniging, Duodecim. Deze Duodecim richtlijnen zijn internationaal geaccrediteerd door het National Health Service (NHS).

Literatuur

Screeningsfase

Het onderwerp ‘subacute thyreoïditis’ werd gekozen uit een lijst van geselecteerde onderwerpen waar een herziening mogelijks noodzakelijk is. Deze richtlijnen werden bij een screening door EBMPracticeNet weerhouden op basis van inhoudelijke of contextuele afwijkingen met gelijkaardige relevante richtlijnen.[2] Klinische vragen, volgens het PIPOH-model werden opgesteld (Bijlage 2a). Vervolgens werden 2 klinische vragen gekozen die zullen dienen als basis van de literatuurzoektocht. In geval van deze scriptie werden volgende vragen gekozen: *‘Hoe behandelen van een subacute thyreoïditis in de fasen van hyperthyreoïdie?’* en *‘Hoe behandelen van een subacute thyreoïditis in de fase van hypothyroïdie?’* De adaptatie heeft zo maar betrekking op een deel van de oorspronkelijke richtlijn, vragen als verwijzing, differentieel diagnose, etc. werden niet behandeld.

Verscheidene databases werden systematisch doorzocht naar relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM- informatie. (Bijlage 2b) Volgende termen werden gebruikt: Subacute thyroiditis, subacute thyreoïditis, subacute thyroïditis, thyroiditis, quervain, schildklier. Door de beperktheid aan bestaande literatuur, was er geen nood tot verder specifiëren van de zoektermen. Na selectie op onderwerp, werden twaalf bronnen weerhouden. Hiervan waren drie niet voor Belgisch publiek beschikbaar (CKS), drie voldeden niet aan de criteria van een richtlijn en twee bleken na doorname geen antwoord te geven op één van de klinische vragen. Vier richtlijnen werden weerhouden. Ten tijde van dit waarderingsproces werd in de referenties van NHG-standaard 'schildklieraandoeningen'[5] een vijfde richtlijn gevonden en weerhouden: 'NIV – schildklierstoornissen'. Deze vijf richtlijnen werden gewaardeerd naar kwaliteit met behulp van AGREE.(bijlage 2d) Het doorlopen van dit AGREE II instrument voor waardering gebeurde door twee evaluatoren afzonderlijk. De afwijkende scores werden overlegd en een beslissing tot in- of exclusie werd in duo gemaakt. Eén richtlijn werd geëxcludeerd op basis van matige kwaliteit[4], een tweede had geen betrekking op de hierboven vermelde klinische vragen[6], maar werd wel gescoord daar het een antwoord bood op de klinische vragen van mijn thesispartner.

Drie richtlijnen werden van voldoende kwaliteit bevonden om het aanpassingsproces mee verder te zetten.[3,5,7]

Waarderen geselecteerde richtlijnen en evidentie

De aanbevelingen met betrekking op bovenvermelde klinische vragen werden opgelijst en, indien beschikbaar, werd een graad van aanbeveling vermeld. Hierna werd gezocht naar de onderliggende evidentie. De literatuur ter opbouw van deze evidentie werd gescoord volgens GRADE.

GRADE staat voor Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation en heeft als doel een transparante waarde toe te kennen aan evidentie en sterkte van aanbeveling volgende uit die evidentie. (voor verduidelijking zie bijlage 2f).

Waarderingsproces per richtlijn

NHG – Schilklieraandoeningen

Hyperthyroïdie - aanbeveling

"Bij een hyperthyreoïdie is zelden acuut ingrijpen noodzakelijk, behalve in geval van een levensbedreigende thyrotoxische storm; de symptomen zijn naast een hyperthyreoïdie, koorts, hartritmestoornissen, psychose en daling van het bewustzijn."

"Bij […] subacute thyreoïditis is er geen indicatie voor medicamenteuze remming van de schildklier. Bij klachten zoals hartkloppingen schrijft de huisarts een bètablokker voor"

"Voeg een bètablokker toe gedurende de eerste 6 weken indien er veel klachten bestaan, totdat het effect van het thyreostaticum merkbaar is door een duidelijke afname van de klachten bij de patiënt. Bouw vervolgens de bètablokker af."

"Houd bij de keuze van een bètablokker rekening met de comorbiditeit. De voorkeur gaat uit naar metoprolol met vertraagde afgifte, startdosering 1 maal daags 100 mg."

Hypothyroïdie - aanbeveling

"De aandoening geneest spontaan, aan het herstel gaat soms een periode van hypothyreoïdie vooraf"

Een graad van bewijskracht voor deze aanbevelingen werd niet gevonden, noch een verwijzing naar ondersteunde evidentie. Bij deze richtlijn was het nodig een kunstgreep toe te passen: Omwille van een gebrek aan duidelijke en rechtstreekse referentie per aanbeveling, en het ontbreken van noten met betrekking tot het (sub)onderwerp 'subacute thyreoïditis', werd overgegaan tot het doornemen van alle referenties van de richtlijn. Een eerste selectie ervan gebeurde op titel met exclusietermen: 'zwangerschap/pregnancy, graves, cancer'. Hierdoor bleken 45 referenties potentieel relevant. Hiervan werd vooreerst het abstract doorgenomen. Indien inclusie/exclusie hierop niet mogelijk was, werd de volledige tekst gezocht. Indien bestaande, werd het document doorzocht op de termen 'subacute – thyroïditis/thyroiditis/thyreoiditis/thyreoïditis' om de relevantie met betrekking tot subacute thyreoïditis in te schatten, en werd de conclusie doorgenomen.
Na dit proces blijft de oorsprong van de aanbeveling echter onduidelijk. Enkele bronnen betreffende de fase van hypothyreoïdie werden gevonden. Bijlage 2e vermeldt de weerouden titels en hun reden van inclusie/exclusie. Waar mogelijk werd het artikel doorgenomen en een GRADE toegekend.

Hyperthyreoïdie – evidentie

Betreffende de fase van Hyperthyreoïdie/thyrotoxicose, baseert de NHG zich vermoedelijk op de NIV richtlijn 2012.
Er wordt wel aan aanvulling gemaakt in keuze van bètablokker. Vanwege bèta-1-selectiviteit heeft metoprolol de voorkeur bij patiënten met astma/COPD. Hoewel propranolol effectiever lijkt op theoretische gronden heeft de werkgroep voorkeur voor metoprolol, omdat deze bètablokker geschikt is voor alle patiëntengroepen in het bijzonder ook die met astma/COPD. Er bestaat geen bronvermelding bij deze noot, de ondersteunende evidentie kon in de referenties ook niet opgespoord worden.

Hypothyreoïdie – evidentie

Vermoedelijk hebben volgende bronnen evidentie geleverd voor het deeltje 'behandeling van hypothyreoïdie' uit de NHG-standaard. Een onderscheid tussen hypothyreoïdie ten gevolge van subacute thyreoïditis specifiek en andere vormen van hypothyreoïdie wordt niet gemaakt. De NHG refereert niet naar evidentie betreffende behandeling van hypothyreoïdie met rechtstreekse betrekking tot de patiëntenpopulatie met diagnose 'subacute thyreoïditis'. Er bestaan wel gegevens dat het grootste deel (85%) van de patiënten met subacute thyreoïditis na een fase van hypothyreoïdie spontaan terugkeert naar euthyroïdie.[9] Deze evidentie is echter afkomstig uit een weerslag van een seminarie, en refereert zelf naar gedateerde informatie. Verder is er geen sterk bewijs dat hypothyreoïdie gelinkt is aan mortaliteit, cardiovasculaire of andere. [10] De notie van comorbiditeit zou niet mogen wegen in het al dan niet behandelen van een subklinische hypo- of hyperthyroïdie.[10] Het strikter substitueren tot een TSH-waarde <2mU/l heeft ook geen bijkomend voordeel.[11] Mogelijks is de startdosis van 1,6µg/kg kosteneffectiever dan een startdosis van 25µg, zoals gangbaar. Daar in deze aandoening de substitutietijd beperkt blijft, en opvolging tot spontane opklaring aan de orde is, lijkt de kosten-baten afweging hier te vervallen. De waarde van bewijskracht varieert tussen B en C.
Of een hypothyreoïdie ten gevolge van een subacute thyreoïditis dient behandeld te worden, is in deze standaard niet duidelijk vermeld.

NIV – schildklierfunctiestoornissen

Hyperthyreoïdie – aanbeveling

"Behandeling van de inflammatie is symptomatisch met in eerste instantie NSAID's eventueel gevolgd door steroïden."

"De thyreotoxicose kan symptomatisch behandeld worden met bètablokkers"

Naar behandeling volgt een specificatie:

"*Behandeling in de acute fase is puur symptomatisch en in asymptomatische gevallen dus niet geïndiceerd. Niet-steroïdale ontstekingsremmers eerste keus (Litaka et al, 1996; Lazarus, 1996; Volpe, 1993). Als na 3-4 dagen onvoldoende pijnstilling is bereikt, kunnen steroïden - bijvoorbeeld prednison 40 mg/dag – worden ingezet (Litaka et al, 1996; Yamamoto et al, 1987). Steroïden moeten binnen 48 uur tot aanzienlijke klachtenvermindering lijden. Na 4 dagen kan de prednison worden verlaagd naar 30 mg en vervolgens wekelijks met 5 mg worden gereduceerd."*

Hypothyreoïdie – aanbeveling

"Behandeling van hypothyreoïdie kan na twee maanden worden gestaakt om te zien of remissie is opgetreden."

Naar behandeling volgt een specificatie:

"De behandeling van hypothyreoïdie bestaat uit substitutie met L-Thyroxine.

Hyperthyreoïdie en hypothyreoïdie – evidentie

Niveau van evidentie van deze aanbevelingen wordt door de richtlijn gelijkgesteld met 'experten opinie", de zwakste vorm van evidentie.

Bij doorzoeken van referentie naar referentie (bijlage 2f), kon niet achterhaald worden vanwaar de broninformatie afkomstig is. De richtlijn refereert naar evidentie-samenvattingen, die refereren naar artikels die (voor ons) niet beschikbaar, en erg gedateerd (1998 - 1993), zijn. Een Grade 2C, de zwakste vorm van evidentie wordt ook door ons toegekend.

ATA - Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis

Hyperthyreoïdie – aanbeveling

"Patiënten met een mild symptomatische subacute thyreoïditis zouden initieel moeten behandeld worden met Bètablokkers en NSAID's."

"Diegenen waarbij therapie faalt en diegenen met mild-tot-ernstige symptomen zouden moeten behandeld worden met corticosteroïden".

Specificatie:

"Patiënten met onvoldoende effect op maximale dosis NSAID's, gedurende meerdere dagen worden best behandeld met corticosteroïden, zoals prednisone 40mg per dag, gedurende 2 weken, gevolgd door een geleidelijke afbouw over 2-4 weken of langer, naargelang de kliniek."

Hyperthyreoïdie – evidentie

De aanbevelingen worden in de richtlijn aangegeven als een sterke aanbeveling, met zwakke evidentie. Er is een duidelijke verwijzing naar een onderbouwende studie[13], met als enige bedenking dat deze studie van opzet een epidemiologische studie is. Observaties naar behandeling werden wel beschreven, maar niet als hun primair eindpunt. De studie is ook retrospectief van karakter. De studie vermeld dat gebruik van corticoïden een snellere symptoomcontrole geeft dan NSAID's, maar dat bij patiënten die behandeld werden met corticoïden de fase van hypothyreoïdie kan aanslepen. Hoewel de sample-grootte voor deze zeldzame aandoening behoorlijk is (n=256), steunt de laatste bevinding op zeer beperkte vergelijkende groepen (6 versus 8 individuen).

Hierdoor werd besloten de graad van evidentie af te zwakken tot een GRADE 2B.

Hypothyreoïdie – aanbeveling

"Levothyroxine mag aangewend worden tijdens de fase van hypothyreoïdie, maar zou moeten stopgezet worden na 3 tot 6 maanden, met herstel van de schildklierfunctie.

Hypothyreoïdie – evidentie

Er werd noch een graad van bewijskracht, nog een referentie vermeld bij deze stelling.
De graad van evidentie wordt daarom gelijkgesteld aan experten opinie, namelijk 2C.

Nieuwe evidentie

Tevens werd gezocht naar informatie verschenen na de publicatiedatum of de uiterste datum vermeld bij de zoekstrategie van de richtlijn. Hiervoor werd een watervalprocedure gebruikt: Start in de database van Cochrane (www.cochrane.org). Indien er geen systematic reviews betreffende de klinische vragen bestaat, kijkt men verder via MEDLINE (www.pubmed.com).[2] Bij deze zoektocht werd gebruik gemaakt van volgende PICO: Subacute thyroïditis (pubmed). Door de beperktheid aan bestaande literatuur over dit onderwerp, was verdere specificatie was niet nodig. Verfijningen werden enkel gesteld op publicatiedatum (01/01/2010) en –type: 'clinical trial, multicentre study, guideline, meta-analysis, practice guideline, review en systematic review'. Dit leverde 18 hits. Wanneer het ging om reviews, of andere samenvattingen, werden de referenties van relevante stellingen doorzocht. De gevonden literatuur werd eveneens gescoord met GRADE. De bevindingen zijn samengevat in onderstaande tabel.

1. Chinese herbal medicine for subacute thyroiditis: a systematic review of randomized controlled trials.[14]

CHM superior to prednison, NSAID, or both combined in goiter subsiding time and in reducing relapse rate. Geen verschil in koorts, sedimentatie, TSH/T4, incidentie van hypothyroidie.
CHM in combinatie met predisone/NSAID of beide, zou een beter effect hebben dan Prednisone/NSAID of beide op koortsduur, tijd tot afname goiter, pijn en afname herval.
Geen verschil in TSH of T4 op te sporen.

Systemic review van RCT's

⇨ High quality research

↓?

- Cochrane evaluation tool for evaluating risk of bias, door 2 onafhankelijke onderzoekers
- (P) enkel Chinese herkomst in alle trials
- BIAS: Slechts 3 van de 18 artikels omschrijven proces van randomisatie, geen enkele beschrijft blindering => placebo-effect niet uit te sluiten
- Geen beschrijving van hoe meten goiter subsiding time + groot CI ondanks n=627
- Geen vermelding van time to follow-up tot relapse n=541

Verder te onderzoeken. Wegens geen consistentie in soort, beschrijving, noch posologie van CHM, is hier weinig aanbeveling uit te extraheren. Een vermeld groot risico op bias + slechte kwaliteit van geïncludeerd onderzoek, maakt de positieve resultaten twijfelachtig. Er kan geen conclusie worden getrokken. Mogelijks interessant onderzoeksgebied.

Auteurs zelf scoort de evidentie grade B. In kader van twijfelachtige studies aan de basis van de review en niet overeenstemmende patiëntenpopulatie: grade B tot C

De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016;388(10047):906-18.

Beschrijving zoekstrategie, geen beschrijving methodologie. 1 nieuwe referentie:

2. Initial treatment with 15 mg of prednisolone daily is sufficient for most patients with subacute thyroiditis in Japan.[15]

Besluit: In summary, the treatment protocol of 15mg/day of prednisolone as the initial dosage for the treatment of SAT with tapering by 5mg every 2 weeks was effective and safe. Negatieve correlatie tussen serum T3 en T4 en de nodige duur van predisolone-therapie.

GRADE:

Prospective trial, geen controle groep.

- ⇨ medium quality evidence

↑?

- geen

↓ ?

- PICO: patiëntenpopulatie: duidelijke inclusiecriteria voor specifiek subacute thyreoïditis. Wel selectie op Thyroid clinic (= eerder tweede lijn?) en uitsluitend Japanners met gemiddeld gewicht 55kg.
- Geen controle groep, besluit in vergelijking met andere prospectieve trial: wel zeer vergelijkbaar studiedesign, maar andere tijd, andere populatie (verwezen)
- Goede sample size +
- Surrogaat uitkomst: geen systematische registratie bijwerkingen.
- ⇨ GRADE C

Recommendation:

- ⇨ Zachte eindpunten: symptomatologie,
- ⇨ HARM/BENEFIT: geen informatie over bijwerkingen.

3. Review of oral cholecystographic agents for the management of hyperthyroidism.[17]

Given concern for long-term relapse, OCAs should be considered a short-term bridge to definitive therapy. OCAs are limited and should be second line after glucocorticoids.

Serie van 5, dan 10 case reports. geen beschrijving van methode.

- ⇨ Very Low quality evidence

Grade D

Subacute Granulomatous thyroiditis [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd. 2015

2 referenties:

4. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005[18]

Untreated patients had less severe clinical disease than treated patients, but a similar outcome. Patients given glucocorticoids had a shorter overall disease duration (p=0.03), with no differences in duration of hyperthyroidism, peak FT4 or highest TSH levels, compared with patients given NSAID.

A hypothyroid phase was documented in 31 patients, and remained permanent in 6.

Conc. : Subacute thyroiditis follows an unpredictable clinical course that is hardly affected by its clinical features or treatment.

Enkel abstract beschikbaar. Retrospectieve case serie n 56.Grade C

Use of sodium ipodate in management of hyperthyroidism in subacute thyroiditis. Chopra[I]	5 case reports, geen full text	Exclusie
Subacute Thyroiditis. Hennessey JV.[II]	Samenvatting, geen nieuwe referenties	exclusie
Silent thyroiditis and subacute thyroiditis[III]	Japans	Exclusie
Subacute, silent, and postpartum thyroiditis[IV]	Geen methodologie, geen nieuwe referenties, geen doel.	Exclusie
Evaluation of recurrence in 36 subacute thyroiditis patients managed with prednisolone[V]	Geen controle. Enkel opvolging behandeling: geen nieuwe informatie	Exclusie

I. Chopra IJ, van Herle AJ, Korenman SG, Viosca S, Younai S. Use of sodium ipodate in management of hyperthyroidism in subacute thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(7):2178-80.
II. Hennessey JV. Subacute Thyroiditis. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. Endotext. South Dartmouth MA: MDText.com, Inc.; 2000.
III. Noh JY. [Silent thyroiditis and subacute thyroiditis]. Nihon Rinsho. 2012;70(11):1945-50.
IV. Samuels MH. Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. Med Clin North Am. 2012;96(2):223-33.
V. Mizukoshi T, Noguchi S, Murakami T, Futata T, Yamashita H. Evaluation of recurrence in 36 subacute thyroiditis patients managed with prednisolone. Intern Med. 2001;40(4):292-5.

De Cochrane Database leverde 1 review. Deze peilt naar het gebruik van Chinese kruiden in de behandeling van Subacute thyreoïditis.[14]

Tussen de geïncludeerde studies bestaat geen consistentie in soort, beschrijving, noch posologie van Chinese Herbal Medicine (CHM), wat het moeilijk maakt een concrete aanbeveling te extraheren. De auteurs vermelden een groot risico op bias en een slechte kwaliteit van geïncludeerd onderzoek. Ondanks de goede methodiek van de review, maakt dit de positieve resultaten van CHM in

vergelijking met NSAID's/prednison twijfelachtig. Er kan geen conclusie worden getrokken uit deze eerder zwakke evidentie (GRADE B –C)

Verder werd bij het doorzoeken van Pubmed een interessant artikel gevonden betreffende de dosering van corticosteroïden.[15] Het artikel toont aan dat een startdosis van 15mg, af te bouwen met 5mg elke twee weken een effectieve behandeling vormt voor subacute thyreoïditis. De studie omvatte geen controlegroep, we kunnen niet spreken van '..even effectief als..'. Rekening houdend met andere sterkten en zwakten, werd besloten op een bewijskracht GRADE C.

Discussie – formulatie aanbevelingen

Hyperthyreoïdie

* Bij een hyperthyroïdie is zelden ingrijpen noodzakelijk. Bij […] subacute thyreoïditis is er geen indicatie voor medicamenteuze remming van de schildklier. Bij klachten zoals hartkloppingen schrijft de huisarts een bètablokker voor. *NHG*
* Behandeling van de inflammatie is symptomatisch met in eerste instantie NSAID's eventueel gevolgd door steroïden. De thyreotoxicose kan symptomatisch worden behandeld met bètablokkers. *NIV*
* Een startdosis van 15mg/dag prednisolone is effectief bij de meeste patiënten[15]

De verschillen in aanbevelingen tussen de richtlijnen, zijn eerder miniem, en schipperen vooral tussen 'iets doen' en 'niets doen', dit waarschijnlijk in kader van het argument 'veiligheid'. Dit argument geeft meer doorslag in grote groepen (eerste lijn) dan in sterker geselecteerde groepen (tweede lijn). Dit kan het verschil tussen de NHG en de andere twee (tweedelijns)richtlijnen verklaren. Vaak wordt de kliniek aangehaald als leidraad in de keuze tussen 'niets doen' en 'iets doen'.

De eerstelijnsrichtlijn NHG raadt aan dat ingrijpen zelden nodig is. Dit is begrijpelijk, daar door de onzekerheid in evidentie en het zelden voorkomen van de aandoening, het veiligheidsprofiel primeert. Het gebrek aan duidelijke criteria tot doorverwijzing in de (nog niet herziene) duodecimrichtlijn, vergroten het belang van een stapsgewijze aanpak, zou een afwachtende aanpak falen. Daarom zijn opties als NSAID, met een aanvaardbaar veiligheidsprofiel, zeker ook op te nemen.

Bij behandeling met Prednisolone 40mg wegen de mogelijke bijwerkingen meer door. Er bestaat zwakke (GRADE C) evidentie dat een startdosis van 15mg prednisolone effectief is bij de aandoening van subacute thyroïditis. Er werd besloten deze lagere dosis aan te bevelen, hoewel sterke evidentie ontbreekt. Omdat veiligheid zwaarder doorweegt in eerste lijn, dan (zwak onderbouwde) effectiviteit, gebaseerd op tweedelijnsstudies.

Er bestaat beperkte evidentie betreffende Chinese herbal medicine, maar door de onduidelijkheid betreffende product en posologie en de onbeschikbaarheid in Belgische zorgcontext, werd dit niet meegenomen. Het betreft wel een mogelijks interessant onderzoeksgebied.

De aanbeveling uit de Duodecim richtlijn vermeldt al alle opties, doch zou een duidelijkere opbouw kunnen weergegeven worden. Hierom wordt de aanpassing naar een stappenplan gesuggereerd.

Voor de keuze van bètablokker werd in de NHG-standaard geen ondersteunende evidentie (anders dan theoretische overweging) aangehaald. Ook de NIV maakt een suggestie naar te gebruiken preparaat, waarbij ondersteunende evidentie, of duidelijke verwijzing ontbreekt.

De aan te passen duodecimrichtlijn bevat ook geen vermelding van voorkeurspreparaat. Daarom werd besloten de keuze van bètablokker niet in de aanbeveling op te nemen

Hypothyreoïdie

Er bestaat een gebrek aan evidentie, en bijkomende inschatting van bewijskracht doorheen de 3 richtlijnen. Er werd daarom besloten enkel een kleine aanpassing te maken naar duur van substitutie. Met als argument veiligheid, in een grotendeels ononderzocht gebied, wordt gekozen voor de kortst mogelijk vermelde termijn. Dit is 2-6 maanden.[7]

Adaptatiefase: eerste versie richtlijn als resultaat

Aanbeveling DUODECIM

Administer a corticosteroid, e.g. prednisone or prednisolone at 40 mg/day for 1 week, 30 mg/day for 1 week, 20 mg/day for 1 week, 10 mg/day for 2 **weeks and 5 mg/day for 2 weeks.**
If symptoms recur when the dose is reduced, the patient returns back to the previous dosage level. The dose may also be tapered at a more rapid pace if the response is quick and permanent.
Treatment **duration is usually 6–12 weeks.**
NSAIDs at normal doses may be sufficient in mild cases.
Hyperthyroidism is treated with beta-blockers, not with antithyroid drugs

The initial hyperthyroidism is often followed by a transient hypothyroid phase that does not require treatment. However, if the patient is symptomatic, temporary thyroxine substitution therapy may be commenced. It can usually be discontinued after 6 to 12 months from the symptom onset.

Aangepaste aanbeveling

STAP 1: Milde symptomen: Afwachtend beleid, Ernstige symptomen: ga naar stap 3 (GRADE C)

STAP 2: (GRADE 2C)
**** indien klachten van hyperthyroïdie: schrijf een bètablokker voor.***
**** Indien pijn, malaise: Opstarten van NSAID in normale doses***

STAP 3: Prednisolone 15mg af te bouwen elke 2 weken met 5mg, of trager op geleide van symptomatologie.(GRADE 2C)

De transiënte fase van hypothyroïdie hoeft niet behandeld te worden.
Bij een symptomatische patiënt kan tijdelijke substitutie met L-thyroxine worden aanbevolen. De therapie kan meestal stopgezet worden 2-6 maanden na de symptomatische fase van hypothyroïdie.(GRADE 1C)

Voor een overzichtelijke samenvatting van de aangewende evidentie in het aanpassingsproces wordt verwezen naar bijlage 2h.

Implementatiefase

werkwijze

Het doel van deze fase ligt erin de (al dan niet) aangepaste aanbevelingen te toetsen aan een peer groep. Deze aanbevelingen omvatten maar een deel van de richtlijn, nl. enkel de antwoorden op de klinische vragen waarvan werd vertrokken. Dit deel gebeurde eveneens in samenwerking met Hanne VandeVondele.

Voor dit opzet werd een aanvraag bij de ethische commissie ingediend en goedgekeurd (bijlage 3)

De aanbevelingen werden gepresenteerd in 2 seminariegroepen en 1 LOK-groep. Dit aan de hand van een PowerPointpresentatie. (zie bijlage 4) Het eerste deel omvat vooral een peiling naar bekendheid met het onderwerp en huidige werkwijze betreffende subacute thyreoïditis.

Er werd een typische casus opgesteld, gebaseerd voornamelijk op gegevens uit de literatuur-zoektocht. Deze werd gepresenteerd. Via een invulformulier (bijlage 5) werd getracht aan de hand van meerkeuzevragen in kaart te brengen hoe het huidige beleid van HAIO's en huisartsen bij een vermoeden van subacute thyreoïditis eruitziet.

Hierna volgde een korte opfrissing over de fysiopathologie van subacute thyreoïditis en werd het opzet van de thesis, aanpassen van een eerstelijnsrichtlijn uitgelegd. Dan werden de aanbevelingen gepresenteerd, samen met hun bewijskracht in de vorm van een GRADE.

Er werd, na presentatie van elke aanbeveling afzonderlijk, gevraagd een score te geven betreffende nuttigheid (bruikbaarheid in de praktijk) en eenduidigheid (mogelijkheid tot diverse interpretatie) van elke aanbeveling afzonderlijk in de praktijk. Dit aan de hand van een tweemaal een numerieke schaal van 1-5, waarin 1 staat voor helemaal niet bruikbaar of helemaal niet eenduidig en 5 staat voor erg nuttig, erg eenduidig. Aan 3 werd de waarde 'neutraal' toegekend. Deze verduidelijking werd mondeling gegeven. Opmerkingen konden door de deelnemers genoteerd worden.

Een derde deel omvatte een peiling naar het mogelijke effect van het bestaan van deze richtlijn in eerste lijn. Dit deel had als leidraad enkele schriftelijke vragen, en de uitnodiging tot noteren wanneer de deelnemers dit nodig achtten. De bedoeling echter was om via een semigestructureerd gesprek mogelijke bedenkingen en obstakels tot het in gebruik nemen van deze richtlijn te kunnen achterhalen. De discussie die ontstond werd opgenomen als audio-bestand en bij het herbeluisteren werden de belangrijkste opmerkingen geïnventariseerd.

Bijkomend werd, op suggestie van de ethische commissie, een ruwe versie van de aanbevelingen gemaild naar twee endocrinologen aan het UZ Gent. Dit om de aanbevelingen af te toetsen aan een tweedelijnsvisie op de correctheid en bruikbaarheid in eerste lijn, bij wijze van experten-review op een eerder zeldzame pathologie.

Als laatste onderdeel werd gekozen tot het opstellen van een samenvattingskaartje. Door de beperkte incidentie van subacute thyreoïditis waren noch implementatie van dit kaartje , noch retrospectief doorzoeken van cases een mogelijkheid. De richtlijn kon (nog) niet in de praktijk gebruikt worden.

Registratie

De vragenlijsten werden verwerkt in Excel. De variabelen ‘ervaring’ en ‘lokalisatie praktijk’ werden betrokken in de weergave, omdat verwacht werd dat deze mogelijks een verschil in diagnosestelling en/of behandeling konden weergeven.

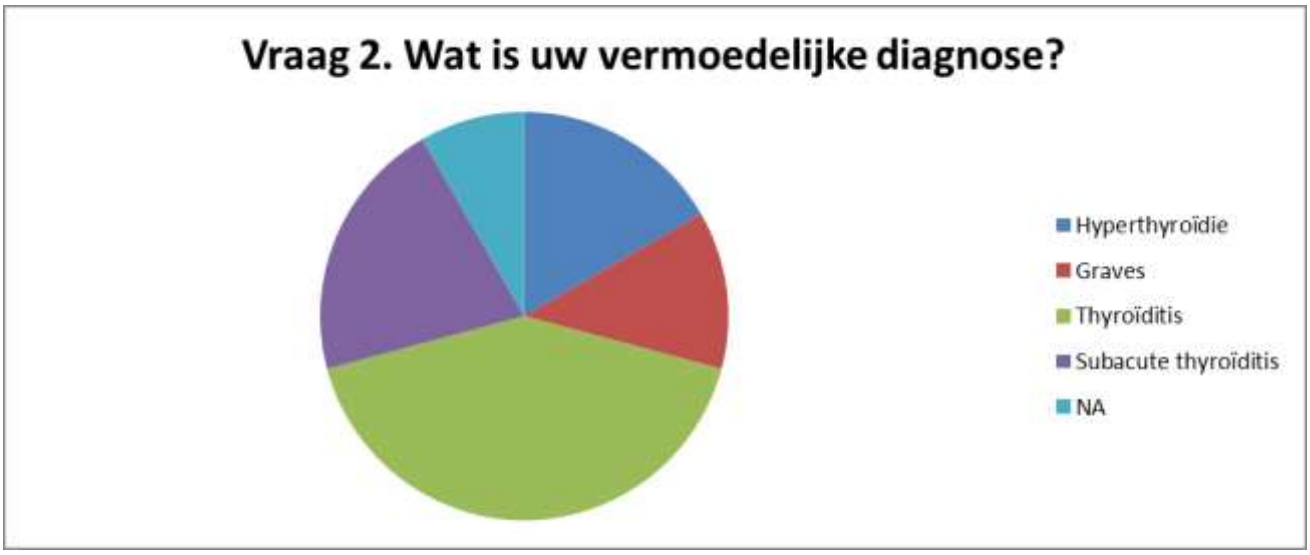
De verwerking diende niet om aan een statistisch significant verschil te komen. De test groep (n = 24) is hiervoor te klein en de vragenlijsten zeker niet nauwgezet genoeg opgesteld, noch ingevuld. Het doel was voornamelijk toetsing van de aanbevelingen aan de toekomstige gebruikers en inventarisatie van de opmerkingen, met eventuele wijziging tot gevolg.

Bovenstaande variabelen werden eerder weergegeven als een fait divers.

Resultaten

Peilen bekendheid

Vraag 2. Wat is uw vermoedelijke diagnose?

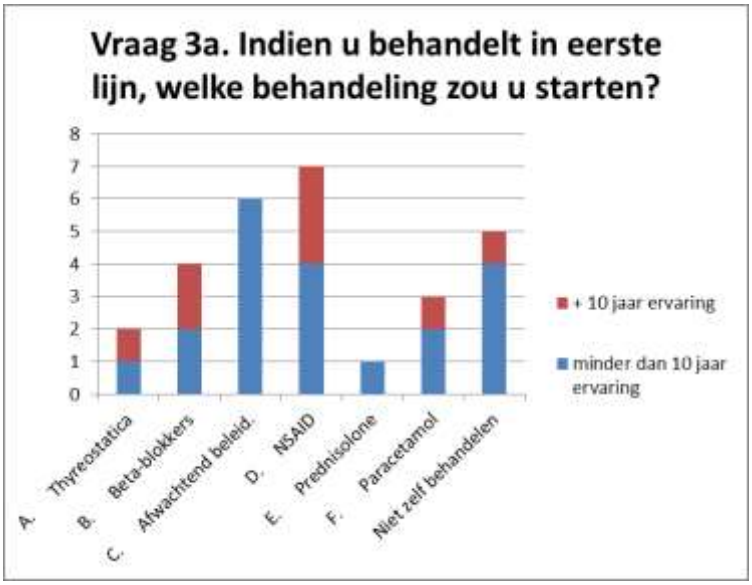


De meningen waren verdeeld op vlak van diagnose.

Opvallend is dat er toch bekendheid bestaat aangaande subacute thyreoïditis, specifiek, en thyreoïditis algemeen.

Vraag 3a. Indien u behandelt in eerste lijn, welke behandeling zou u starten?





Bètablokkers, NSAID of afwachtend beleid vormen inderdaad de hoekstenen van behandeling in de eerste fase. Zeventien kozen reeds voor zulk beleid, al dan niet in combinatie met paracetamol. De plaats van paracetamol is niet duidelijk in de door ons gevonden literatuur; paracetamol werd nergens vermeld.

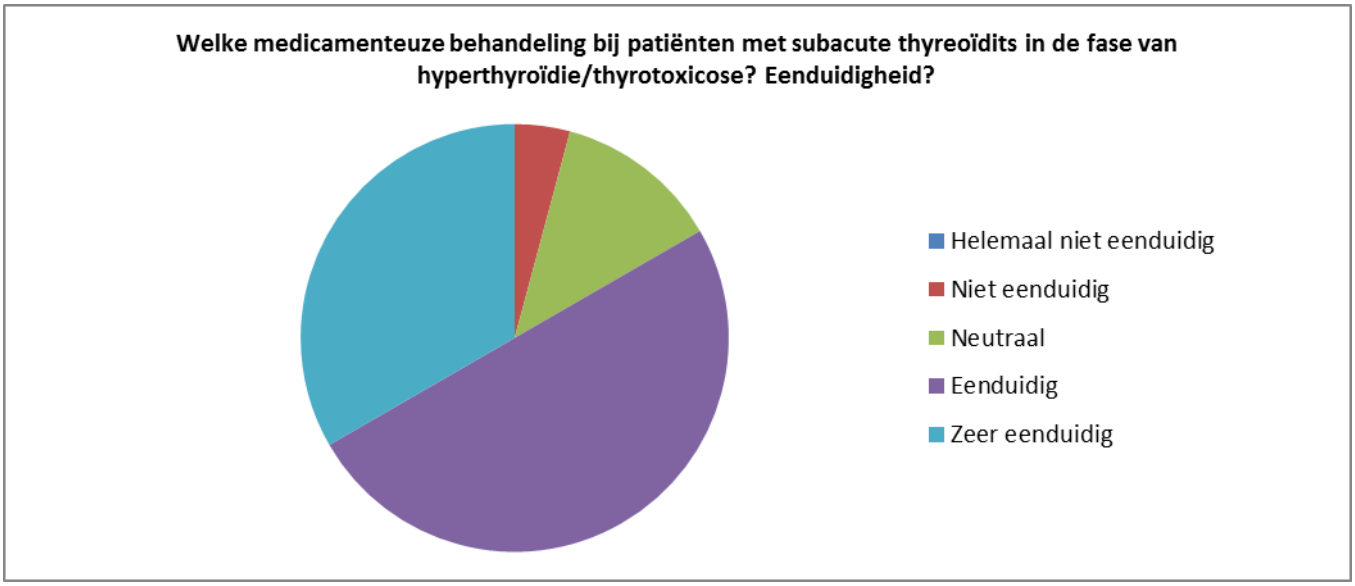
Vraag 3b. Indien u deze dame verwijst, naar welke specialisatie stuurt u door?



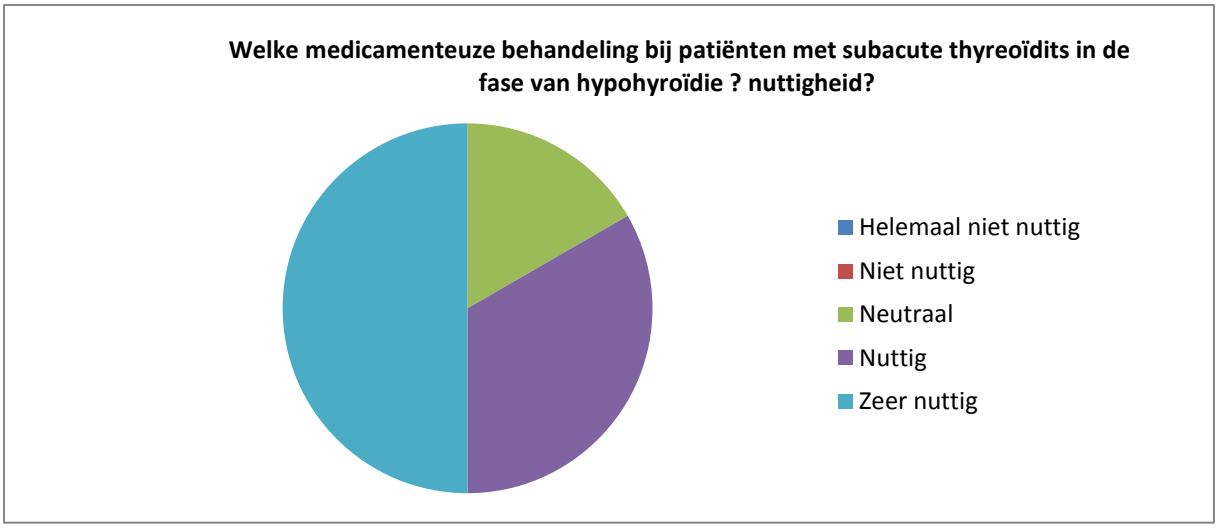
Slechts een minderheid verwijst niet door. Noch lokalisatie, noch ervaring lijkt erin mee te spelen. Dit kan echter een gevolg zijn van de vraagstelling. Uit de interactie ten tijde van de presentatie leren we dat deze vraag eerder begrepen werd als: “indien je toch doorstuurt (bijv. na therapiefalen of bij diagnostische onzekerheid), naar wie zou dat zijn?”

Scoren aanbevelingen

Welke medicamenteuze behandeling bij patiënten met subacute thyreoïditis in de fase van hyperthyreoïdie/thyrotoxicose?

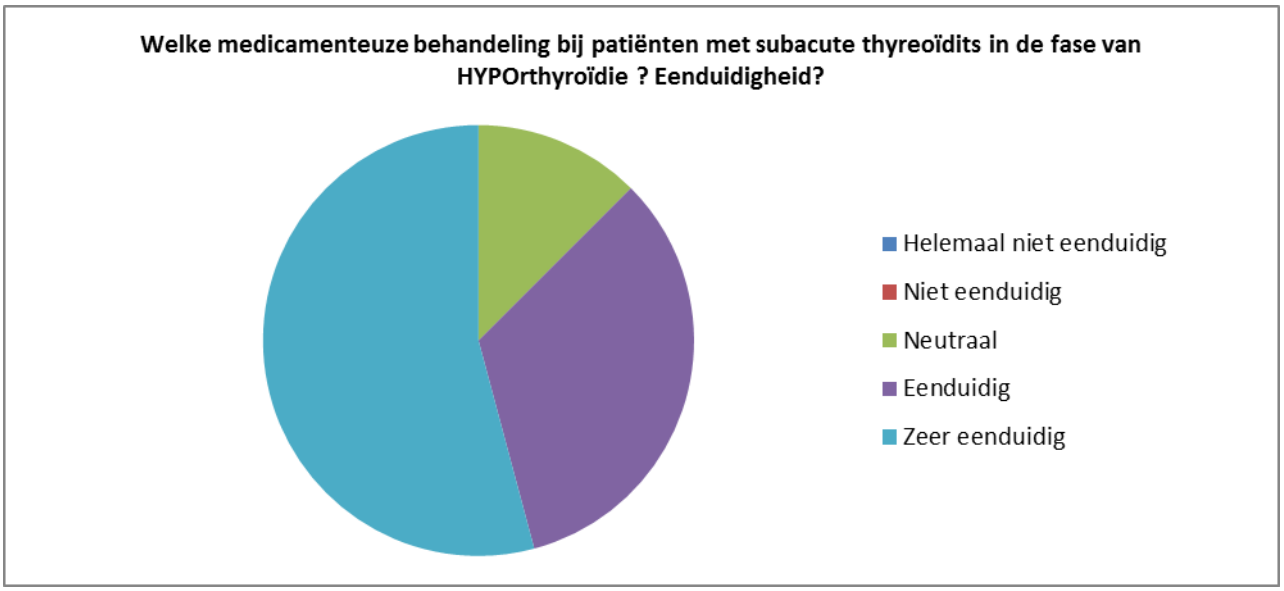


De helft scoorde deze aanbeveling eenduidig (12 van 24), doch met ruimte voor verbetering. Één deelnemer scoorde ze als moeilijk eenduidig te interpreteren.

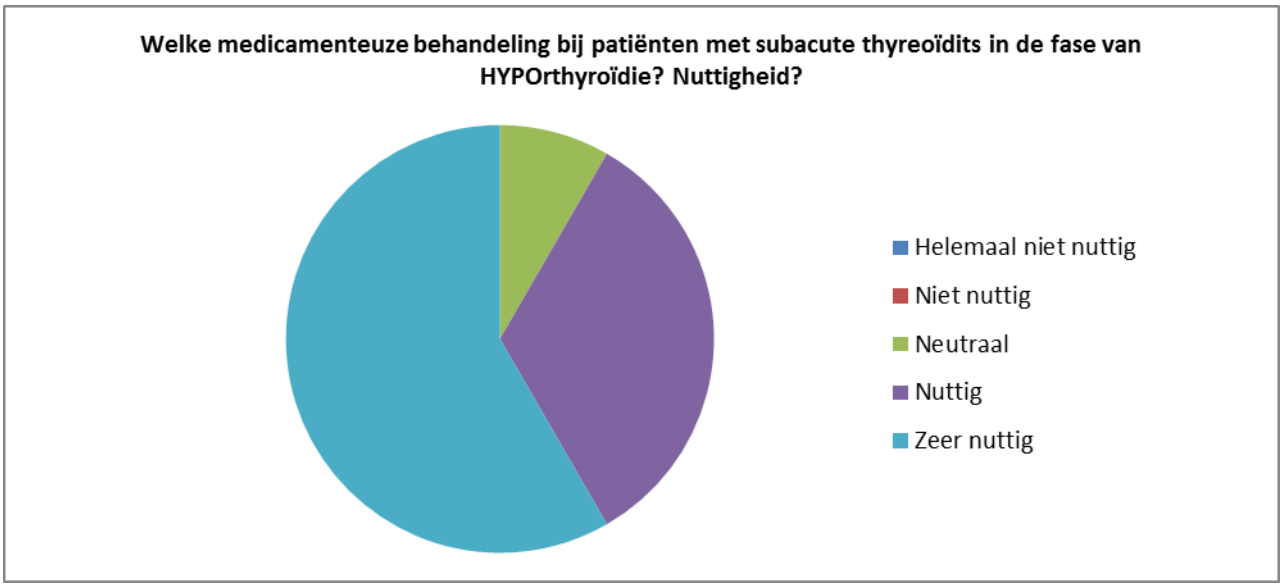


Algemeen werd de stelling nuttig tot zeer nuttig gescoord in de praktijk.

Welke medicamenteuze behandeling bij patiënten met subacute thyreoïditis in de fase van HYPOthyreoïdie?



Deze aanbeveling scoorde goed. Ze wordt éénduidiger bevonden in vergelijking met deze voor hyperthyreoïdie



De aanbeveling betreffende hypothyreoïdie scoort beter dan deze voor hyperthyreoïdie.

Bemerkingen

Zowel schriftelijke als mondelinge opmerkingen werden geïnventariseerd.

Tweedelijnsvisie: opmerkingen en aanvullingen

"Er bestaat beperkte evidentie over de pathologie. Hoewel het natuurlijk cruciaal is dat de eerste lijn dergelijke pathologie op pikt, hoort de behandeling van een fulminante thyreoïditis misschien niet thuis in de eerste lijn"

"In de overgrote meerderheid gaat het om thyrotoxicose en geen hyperthyreoïdie"

"Op te merken valt dat tijdstip van bv glucocorticoïd behandeling of tijdelijke levothyroxine-substitutie heel individueel te stellen zijn. advies van ervaren artsen dient hierbij overwogen te worden"

Bespreking

We hebben de aanbeveling voor hyperthyroïdie zo veel als mogelijk trachten te vereenvoudigen en te concretiseren door middel van een stappenplan. Er is echter nog ruimte voor verbetering. Mogelijks is het gebrek aan eenduidigheid eigen aan de weinige en kwalitatief beperkte evidentie die er bestaat.

Vooral de opmerkingen en vragen van de peergroep hebben geleid tot milde aanpassingen aan beide aanbevelingen.

Betreffende de aanbeveling hyperthyreoïdie:

- Is er een voorkeur voor een specifieke bètablokker?

Dit heeft geleid tot het betrekken van metoprolol/propranolol als voetnoot, ondanks het niet kunnen opsporen van de gebruikte bronevidentie voor deze keuze in de NHG-richtlijn: In noot 38, verwijst de nhg-richtlijn naar een artikel uit 1991 en naar de Amerikaanse richtlijn[3]. Beiden geven geen voorkeur aan een specifieke bètablokker. Op theoretische gronden zou propranolol effectiever zijn, maar de NHG geeft voorkeur aan metoprolol, omdat dit behandeling bij bijv. astma-patiënten ook mogelijk maakt. Er is geen duidelijke verwijzing naar de bronnen die de 'theoretische gronden' omschrijven, noch naar de doorlopen discussie en/of denkproces in het opstellen van deze NHG-aanbeveling. De weerslag van de opbouwprocessen worden nu wel, maar ten tijde van de opbouw van 'schildklieraandoeningen' nog niet, bijgehouden. Door het ontbreken van duidelijke verwijzing in de bronrichtlijn, werd er oorspronkelijk gekozen om 'bètablokker' niet te concretiseren tot één bepaalde specialiteit. Maar als de vermelding van één bepaalde specialiteit het gebruiksgemak van de aanbeveling vergroot, is dit een afdoende argument om een stofnaam te suggereren, zij het enkel in een voetnoot.

- Er werd onzekerheid/terughoudendheid geuit rond de opstart van medrol/prednison. Misschien toch liever pas zelf opstarten na advies endocrinoloog. Bij zware symptomen of geen effect NSAID, misschien toch eerder doorverwijzen.

Hierdoor werd een verwijzing naar een endocrinoloog als evenwaardige optie toegevoegd aan stap 3. Dit leek ons mogelijkheid te geven om in eerste lijn te behandelen waar het nodig, nuttig of gewenst is (bijv. door de patiënt). Maar laat toe niet te hoeven afwijken van de richtlijn, wanneer de arts zelf zich onzeker voelt tot behandeling. De onderbouwende evidentie voor behandeling is ook eerder zwak en bijna uitsluitend afkomstig uit tweedelijnsstudies. De Feedback van de tweede lijn, die twijfelt over de plaats van een fulminante thyreoïditis in eerste lijn, en twijfelt of er genoeg ervaring is in eerste lijn om het moment van opstart van glucocorticoïden te bepalen, vormen een bijkomend argument voor deze wijziging.

- Onduidelijkheid betreffende DD, geeft onzekerheid om zelf behandeling te starten.

In de drie peer-groepen bestond terughoudendheid om zelf een behandeling te starten, ondanks 'eenduidig' bevonden aanbevelingen. Deze terughoudendheid is vooral een gevolg van de onzekerheid rond diagnosestelling, waarschijnlijk ten gevolge van de erg beperkte incidentie. Het, in de toekomst, verder uitwerken van de andere klinische vragen betreffende dit onderwerp, zoals het hoofdstuk differentieel diagnose, zal hoogstwaarschijnlijk de richtlijn naar behandeling in praktisch nut doen stijgen.

- Medrol 12mg bestaat niet en voor prednison bestaat geen beschikbaar preparaat. Is het een optie om magistraal voor te schrijven of de aanbeveling, in kader van handig gebruik, op te hogen naar 16mg?

De oorspronkelijke duodecim-richtlijn suggereert een dosis van 40mg prednisolone, wat overeenkomt met 32 mg medrol[16]. Recentere literatuur toont een adequate behandeling van 15mg prednison[15], overeenkomend met 12mg medrol. De kwaliteit van deze studie is intermediair. Daar het om een eerstelijnsaanbeveling gaat, kreeg het argument veiligheid meer gewicht en werd

geopteerd voor de lagere dosis glucocorticoïden. Gebruiksvriendelijkheid is geen sterk genoeg argument om van de dosis af te wijken. Een tablet Medrol is ook deelbaar in 4, of 3x4mg kan ook gebruikt worden. Voor het gebruiksgemak van de richtlijn werd wel gekozen om prednisolone te vervangen door methylprednisolone (merknaam MEDROL®).

- Plaats van paracetamol?

De plaats van paracetamol is onduidelijk. Geen van de betrokken studies of richtlijnen maakt een vermelding van paracetamol. Dit kan bijgevolg ook niet vermeld worden in de aanbeveling.

- NSAID: iets over dosis of soort? Contra-indicaties? Maagprotectie?

Hierover werd eveneens geen vermelding gemaakt. Het gaat echter om een 'algemene' aanbeveling. Voor patiënten met contra-indicaties voor één van de behandelingen zal dan ook moeten afgeweken worden van de richtlijn.

Betreffende de aanbeveling Hypothyreoïdie

- Hoe vaak opvolgen hypothyreoïdie?
- Wanneer stoppen dan met l-thyroxine?
- Concreet moment van opstart?

Het concreet moment van opstart wordt nergens vermeld. Er word voornamelijk gesproken over 'kliniek' en 'last'. Mogelijks komt een (milde) subacute thyreoïditis niet tot bij de arts en wordt pas ontdekt in de fase van hypothyreoïdie. Het is mogelijk dat deze cases eveneens zijn betrokken in de evidentie onderbouwend aan de richtlijnen 'behandeling van hypothyreoïdie. Hierom werd bijkomend aan de aanbeveling een verwijzing naar de duodecim-richtlijn 'hypothyroidism'.

Onder de 24 artsen werden er 2 cases van subacute thyreoïditis gerapporteerd, en 1 vermoed: een hypothyreoïdie na enkele weken aanslepende malaise. Één casus werd behandeld met NSAID's in eerste lijn, waarna spontane genezing. Bij de tweede werd een bètablokker als optie voorgesteld, maar de patiënt verkoos spontaan herstel af te wachten. Informatie betreffende diagnose en behandeling werd gevonden via NHG en EBM-practicenet. Bij de vermoedelijke derde casus werd de hypothyreoïdie als een primaire hypothyreoïdie behandeld.

Betreffende het effect van de richtlijn:

Een bètablokker als behandeloptie en de nuttelоosheid van schildklierremmers (type strumazol) werden als nieuwe elementen aangeduid. De aanbevelingen zouden eventueel, samen met de proeftherapie met NSAID's, bij een aantal artsen de tijd tot doorverwijzing verlengen. Vaak kwam wel de opmerking van onzekerheid betreffende behandeling van een weinig bekende pathologie en de voorkeur voor telefonisch advies van een endocrinoloog alvorens behandeling.

Discussie

Bij de diagnose subacute thyreoïditis blijft de twijfel of het gaat om een pathologie voor eerste lijn. Tijdens de Peer review sessies werd geargumenteerd dat het, uitgezonderd cases gepaard met fulminante thyrotoxicose, gaat om een pathologie die zich aanmeldt in eerste lijn, en dat daar ook differentiaal diagnostisch zal moeten aangepakt worden. Opnemen van de pathologie in een (eerstelijns) richtlijn, kan herkenning en daaruit volgend diagnosestelling, bevorderen. Worden deze casussen geregistreerd, kan ook de incidentie (waar geen Belgische cijfers over gevonden werden) verhogen. Er is dus zeker plaats voor een eerstelijnsrichtlijn betreffende het onderwerp, zij het louter als bron van informatie of om bekendheid te promoten.

Daartegenover staat de erg beperkte geschatte incidentie (5-10/100000/jaar), waardoor onmogelijk expertise in eerste lijn kan opgebouwd worden, en waardoor herkenning van het ziektebeeld moeilijk wordt. De incidentie zorgt er ook voor dat opvolgen van het effect van een duidelijke richtlijn moeilijk wordt, of ten minste zeer traag tot voldoende resultaten zal leiden.

De behandeling met glucocorticoïden stoot op terughoudendheid in de peer-groepen. Dit kan voor een deel zeker ook te maken hebben met de onzekerheid in diagnosestelling. Verwacht wordt dat een uitwerking van de bijkomende klinische vragen betreffende differentieel diagnose en verwijzing een vollediger beeld van de aandoening kan scheppen. Meer zekerheid betreffende diagnostisch landschap en duidelijkere criteria voor doorverwijzing in de richtlijn, bepalen mee de grenzen waarbinnen in eerste lijn kan behandeld worden. Dit kan het vertrouwen van eerstelijnsartsen, om de aanbevolen behandeling te volgen, vergroten.

Sterktes en beperkingen

Een sterkte in de adaptatie van de richtlijn is de nauwgezet gevolgde, gestandaardiseerde ADAPTE procedure. De scoring betreffende AGREE, gebeurde onafhankelijk door 2 onderzoekers, en consensus werd bereikt in de te weerhouden richtlijnen.

De voornaamste beperking is het gebrek aan literatuur, aan recente literatuur en aan gegevens in eerste lijn. Dit zorgt er voor dat desondanks de gevolgde procedure, een individuele inschatting moest gemaakt worden over de aanpak in eerste lijn. Die afweging kan variëren, en een andere auteur zou misschien niet tot eenzelfde aanbeveling gekomen zijn. Daar de extrapolatie en interpretatie van de literatuur over behandeling individueel gebeurde was er geen mogelijkheid tot overleg betreffende afwegingen, in- of exclusie van evidentie, e.d..

Om deze scriptie tot een einde te kunnen brengen moest er afgebakend worden in de onderzoeksvraag. Dit heeft geleid tot een deelrichtlijn. Hierdoor mist er concrete informatie over raakvlakken van klinische vragen, bijv. duidelijkheid van behandeling die voortkomt uit zekerheid van diagnose. Bepaalde opmerkingen uit de peer-groepen kenden hierdoor ook geen gevolg, noch integratie in de richtlijn (vraag naar concrete moment van verwijzing). Het eveneens betrekken van de klinische vraag ‘wanneer verwijzen’ had tot een genuanceerdere, meer geïntegreerde aanbeveling geleid.

Omwille van taal, of beschikbaarheid van bepaalde tijdschriften bleven enkele gerefereerde artikels onbehandeld. Exclusie omwille van onbeschikbaarheid werd steeds in de bijlagen vermeld, exclusie omwille van taal niet.

De 3 peer-groepen waren beperkt van omvang. Toch was er duidelijke congruentie in de feedback en maakte dit de drempel tot discussie en overleg laag.

Besluit

Na literatuur onderzoek en peer-review werd er een milde aanpassing aan de duodecimrichtlijn doorgevoerd. De (aangepaste) aanbeveling die antwoordt op de klinische vraag 'Hoe behandel je subacute thyreoïditis?'is hieronder te vinden.

STAP 1: Milde symptomen: Afwachtend beleid, Ernstige symptomen: ga naar stap 3 (GRADE 1C)

STAP 2: (GRADE 2C)
* indien klachten van hyperthyroïdie: schrijf een bètablokker voor.[a]
* Indien pijn, malaise: Opstarten van NSAID in gangbare doses

STAP 3: Verwijzing endocrinoloog, of methylprednisolone[b] 12mg af te bouwen elke 2 weken met 5mg, of trager op geleide van symptomatologie. (GRADE 1C)

De transiënte fase van hypothyroïdie hoeft niet behandeld te worden.
Bij een symptomatische patiënt kan tijdelijke substitutie met L-thyroxine worden aanbevolen. *(Hiervoor verwijzen we naar de Duodecimrichtlijn Hypothyroidism, 2014)* De therapie kan meestal stopgezet worden 2-6 maanden na de symptomatische fase van hypothyroïdie. (GRADE 1C)

a. Propranolol lijkt effectiever op theoretische gronden. Bij patiënten met astma/COPD lijkt metoprolol, verlaagde afgifte 100mg daags de geschiktere optie, vanwege zijn bèta-1-selectiviteit.

b. De onderbouwing is gebaseerd op het gebruik van prednisolone 15mg. Dit komt overeen met een dosis methylprednisolon van 12mg.

Er is een plaats voor de eerstelijnsrichtlijn subacute thyreoïditis. Het kan helpen de aandoening te herkennen en milde gevallen op te pikken. Ondanks de twijfel omtrent de plaats voor behandeling in eerste lijn, werd STAP 3 behouden. In gevallen waar een verwijzing naar tweede lijn niet mogelijk is, of geen voorkeur heeft, is het belangrijk een weerslag te geven van de (op dit moment) onderbouwde behandelingen, zij het eerder zwak.

De inhoud van de richtlijn dient ook steeds in het licht van haar GRADE te worden gelezen. In deze scriptie betekent dit dat nieuwe evidentie veel kans heeft om de huidige aanbevelingen te doen veranderen. Het betekent ook dat afwijken van de richtlijn, op geleide van individuele patiënten, de situatie of een voorkeur tot een even goed (behandel)resultaat kan leiden. De GRADE geeft weer dat veel over de behandeling van subacute thyreoïditis ononderzocht is op gestandaardiseerde wijze. De aanbevelingen betreffende behandeling staat veelal gelijk met een 'expertenopinie'.

Bij zeldzame aandoeningen is een bijkomende taak van een richtlijn om te informeren. In dit kader werd een samenvattingskaartje gemaakt. (bijlage 6)

Verder uitwerken van de onderwerpen differentieel diagnose en criteria voor verwijzing ter vervolledigen van de richtlijn, zullen zeker een meerwaarde zijn.

Referenties

1. *FatourechiV,AniszewskiJP,FatourechiGZ,etal.Clinicalfeaturesandoutcomeofsubacutethyroiditisinanincidence cohort:Olmstedcounty,Minnesota,study.JClinEndocrinolMetab.2003;88:2100-2105.*
2. *Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M. 'Adaptatie Duodecim Richtlijnen': Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. Versie 4. Oktober 2015*
3. *Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid. 2011;21(6):593-646.*
4. *Vereeniging Association for Clinical Biochemistry (ACB), the British Thyroid Association (BTA) and the British Thyroid Foundation (BTF). UK guidelines for the use for thyroid function tests. July 2006.*
5. *Wessels P, Van Rijswijk E, Boer M, Van Lieshout J. NHG-Standaard Schildklieraandoeningen. NHG-Standaarden 2009: Springer; 2009. p. 1353-72.*
6. *Leysen P, Avonts M, Cloetens H, Delvaux N, Koeck P, Saegeman V, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. 2012.*
7. *Vereeniging NI. Richtlijn schildklierfunctiestoornissen. Utrecht: NIV. 2012.*
8. *Subacute Granulomatous thyroiditis [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd. 2015 [cited 04/04/2017]. Available from: http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/812/diagnosis/step-by-step.html.*
9. *Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet. 2004;363(9411):793-803.*
10. *Volzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, Dorr M. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2421-9.*
11. *Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2624-30.*
12. *Roos A, Linn-Rasker SP, Van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. Arch Intern Med 2005;165:1714-20.*
13. *Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ 2003 Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. J Clin Endocrinol Metab 88:2100–2105*
14. *Luo H, Lu M, Pei X, Xia Z. Chinese herbal medicine for subacute thyroiditis: a systematic review of randomized controlled trials. J Tradit Chin Med. 2014;34(3):243-53.*
15. *Kubota S, Nishihara E, Kudo T, Ito M, Amino N, Miyauchi A. Initial treatment with 15 mg of prednisolone daily is suffi cient for most patients with subacute thyroiditis in Japan. Thyroid 2013; 23: 269–72.*
16. *BCFI website: www.bcfi.be: hoofdstuk hormonaal stelsel / corticosteroïden / dosering. Online geraadpleegd 04/2017.*
17. *Tyer NM, Kim TY, Martinez DS. Review of oral cholecystographic agents for the management of hyperthyroidism. Endocr Pract. 2014;20(10):1084-92.*
18. *Benbassat CA, Olchovsky D, Tsvetov G, Shimon I. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. J Endocrinol Invest. 2007;30(8):631-5.*

Bijlagen

Bijlage 1 (duodecim richtlijn)

Subacute thyroiditis

EBM Guidelines 7.8.2013 • Latest change 17.3.2014 Camilla Schalin-Jäntti

Essentials

Inflammation of the thyroid gland, often associated with neck pain, fever and tenderness of the thyroid gland

Rapid response to corticosteroid treatment confirms the diagnosis.

Laboratory findings

The ESR is elevated in most patients, as is CRP.

Initially there is often a transient thyrotoxic phase with a slightly decreased TSH concentration and a slightly increased free T4 concentration. This is followed in 20% of cases by transient hypothyroidism 1–2 months after treatment. Permanent hypothyroidism develops in 2–3% of the patients.

Neither scintiscan, isotope uptake scintigraphy, ultrasonography, thyroid peroxidase (TPO) antibody assay nor fine-needle biopsy are necessary in a typical case.

Diagnosis: tender thyroid gland, clinical picture of hyperthyroidism, elevated ESR and CRP, rapid response to corticosteroid therapy.

Course of the disease

Thyroiditis can be managed in primary care.

The disease responds to corticosteroid treatment within days (the fever comes down, thyroid pain lessens). If there is no response consider alternative diagnoses, such as tonsillitis, and refer the patient to specialized care if necessary.

The symptoms tend to recur if corticosteroids are discontinued too early or the dose is reduced too quickly.

Treatment and follow-up

Administer a corticosteroid, e.g. prednisone or prednisolone at 40 mg/day for 1 week, 30 mg/day for 1 week, 20 mg/day for 1 week, 10 mg/day for 2 weeks and 5 mg/day for 2 weeks.

If symptoms recur when the dose is reduced, the patient returns back to the previous dosage level.

The dose may also be tapered at a more rapid pace if the response is quick and permanent.

The activity of the inflammation is monitored by CRP and ESR.

Treatment duration is usually 6–12 weeks.

If symptoms last for more than one year the patient is referred to specialized care for the consideration of surgical treatment.

NSAIDs at normal doses may be sufficient in mild cases.

Hyperthyroidism is treated with beta-blockers, not with antithyroid drugs.

Serum TSH and free T4 concentrations are monitored if needed according to the patient's clinical condition, if symptoms of hypothyroidism should develop. *The initial hyperthyroidism is often followed by a transient hypothyroid phase that does not require treatment. However, if the patient is symptomatic, temporary thyroxine substitution therapy may be commenced. It can usually be discontinued after 6 to 12 months from the symptom onset.*

Last reviewed as up-to-date 7.8.2013 • Latest change 17.3.2014 Article ID: ebm00511 (024.032) © 2017 Duodecim Medical Publications Ltd

Bijlage 2a (klinische vragen)

Stap 1: definieer de scope van de aanbevelingen voor screening/adaptatie en bepaal de PIPOH-elementen als basis voor je klinische vragen		
Geselecteerde klinische vraag 1 voor review: Welke labotest aanvragen bij patiënten met vermoeden van subacute thyroiditis ?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met vermoeden van subacute thyroïditis	
Interventions	Labotests aanvragen	
Professionals	Huisarts	
Outcomes	Vinden van mogelijke diagnose	
Healtcare Setting	Eerste lijn	
Geselecteerde klinische vraag 2 voor review: Welke bijkomende tests aanvragen bij patiënten met vermoeden van subacute thyroïditis?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met subacute thyroïditis	
Interventions	Bijkomende tests	
Professionals	Radiologie/ endocrinologie	
Outcomes	Diagnose	
Healtcare Setting	Eerste lijn	
Geselecteerde klinische vraag 3 voor review: Welke medicamenteuze behandeling na diagnose subacute thyroïditis in de fase van hyperthyroïdie. (Line)		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met subacute thyroïditis in faze van hyperthyroïdie	
Interventions	Medicamenteuze behandeling	
Professionals	Huisarts	
Outcomes	Duur/Symptoomverlichting/ Complicaties	
Healtcare Setting	Eerste lijn	
Geselecteerde klinische vraag 4 voor review: Welke medicamenteuze behandeling na diagnose subacute thyroïditis in de fase van hypothyroïdie. (Line)		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met subacute thyroïditis in faze van hypothyroïdie	
Interventions	Medicamenteuze behandeling	
Professionals	Huisarts	
Outcomes	Duur/Symptoomverlichting/Complicaties	
Healtcare Setting	Eerste lijn	

Bijlage 2b (resultaten zoektocht evidentie)

Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen en Belgische EBM publicaties

Samenvatting

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)	Datum
G-I-N	subacute thyroi(i)ditis, thyroi(i)ditis, thyreoi(i)ditis, sc	43	3 weerhouden	16/jan/16
Guideline.gov	subacute thyroi(i)ditis, quervain	12	2 weerhouden, geen nieuwe tov G-I-N	16/jan/16
Evidence.nhs.uk	subacute thyroiditis	28	4 weerhouden	16/jan/16
Trip Database	subacute thyroiditis	419	5 weerhouden, waarvan 3 nieuwe. 5 rand-info	16/jan/16
KCE	thyroiditis, thyroid	14	1 rand-info	16/jan/16
HGR-CSS	thyroid	3	niet relevant	16/jan/16
Minerva	thyroid, schildklier	3	niet relevant	16/jan/16
Farmaka	thyroïditis, schildklier	1	rand-info	16/jan/16
Riziv	schildklier	4	1 weerhouden, 2 randinfo	16/jan/16
Bcfi	sudacute thyroiditis, thyroid	3	1 weerhouden	16/jan/16
FOD Volksgezondheid	subacute thyroiditis	12	niet relevant	16/jan/16

Uitgebreid

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar	Datum
G-I-N	thyroid	43	3 relevant:	19/jan/16
	thyreoiditis, thyroïditis, quervain, schildklier	0		19/jan/16
Guideline.gov	subacute thyroïditis	9	7 enkel hit op 'subacute', 2 relevante	16/jan/16
	quervain	3	niet relevant	
	schildklier, thyr(e)oïditis	0		
	thyroiditis	149	verfijnen	
Evidence.nhs.uk	subacute thyroiditis	28	5 relevant:	19/jan/16
	thyroiditis	206	zoekterm verfijnen	
Trip Database	subacute thyroiditis	419	1 evidence based synops + EANM procedure guidelines for therapy	16/01/16
KCE	thyroid(itis)	14	laboratoriumtests in HA KCE report	19/jan/16
	subacute thyoi(i)ditis, thyreoi(i)ditis, schildklier	4	niet relevant	
HGR-CSS	thyroid	3	crematie, tomografie, scan: niet relevant	17/jan/16
	subacute thyoi(i)ditis, thyroi(i)ditis, thyreoi(i)ditis, sch	0		
Minerva	thyroïd	1	info parathyroïdhormoon: niet weerhouden	17/jan/16
	subacute thyoi(i)ditis, thyroi(i)ditis, thyroid	0		17/jan/16
	schildklier	2	lithium en osteoporose: niet relevant	17/jan/16
Farmaka	thyroïditis, schildklier	1	hormonaal stelsen > schildklierlijden -> klinische hyperthyreoïdie:	
	subacute thyoi(i)ditis, thyroid	0		
Riziv	subacute thyoi(i)ditis, thyroi(i)ditis, thyroid	0-1	PATHOS-model, niet relevant	17/jan/16
	schildklier	4	trends in gebruik van schildkliermiddelen,	17/jan/16
Bcfi	subacute thyoi(i)ditis, thyroi(i)ditis	1	artikel maart 2010, aanpak van hypothyroidie bij volwassenen	17/jan/16
	thyroid	2	VKF + algemene update: niet over onderwerp	17/jan/16
	schildklier	6 + 4	artikel maart 2010 idem bovenstaand	17/jan/16
FOD Volksgezondheid	subacute thyroïditis	12	niet relevant	19/jan/16

Bijlage 2c (weerhouden richtlijnen)

Stap 3: Screen gevonden richtlijnen (max. 7)

	Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	Organisatie	Land	Publicatie-jaar	Url of link document	Periode waarin naar literatuur werd gezocht	Evaluatie			
							Bron geselecteerd	Bron uitgesloten	Reden voor exclusie	Commentaar
Totaal:							**4**	**8**		
	Subacute granulomatous thyroiditis	BMJ Best practice	UK	2015	http://bestpractice.bmj.com/best-practice/mybp/monograph-pdf/812.pdf		0	1	geen richtlijn, later te beoordelen bij nieuwe evidentie	evidence based synopsis
1	Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists	american Thyroid association/American Association of Clinical Endocrinologist	USA	2011-2012	http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/thy.2010.0417		1	0		
	Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association	american Thyroid association/American Association of Clinical Endocrinologist	USA	2012	http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2012.0205		0	1	geen vermelding subacute thyroïditis	
2	UK guidelines for the use for thyroid function tests	the association for clinical biochemistry	UK	2006	http://www.british-thyroid-association.org/info-for-patients/Docs/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf		1	0		
	EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease	EANM	EUR	2010	http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_EJNMMI_therapy_of_benign_thyroid_disease.pdf		0	1	weinig info , enkel dat radiotherapie er niet voor wordt gebruikt	
3	Nhg standaard : schildklieraandoeningen	NHG	NL	2013	https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-schildklieraandoeningen		1	0		
4	Aanvraag van laboratoriumtest door huisartsen	dom med	BEL	2011	http://www.domusmedica.be/documentatie/downloads/praktijkdocumenten/richtlijnen/737-aanvraag-van-laboratoriumtests-door-huisartsen-deel-1-volledige-tekst/file.html		1	0	richtlijn	belgische context
	Aanpak van hypothyroïdie bij volwassenen	BCFI	BEL	2010	http://www.bcfi.be/Folia/index.cfm?FoliaWelk=F37N03E&keyword=thyroiditis		0	1	geen richtlijn	wel belgische context
	Hypothyroidism	CKS NICE	UK	2011	http://cks.nice.org.uk/hypothyroidism		0	1	niet te verkrijgen, ook geen richtlijn	
	Acute sure throat	CKS NICE	UK	2012	http://cks.nice.org.uk/sore-throat-acute		0	1	niet te verkrijgen, ook geen richtlijn	
	Hyperthyroidism	CKS NICE	UK	2013	http://cks.nice.org.uk/hyperthyroidism		0	1	niet te verkrijgen, ook geen richtlijn	
	Thyroid function tests: diagnosis and monitoring of thyroid disfunction disorders in adults	medical service commission	COLOMBIAA?	2010	http://www.guideline.gov/search/search.aspx?term=thyroid		0	1	zeer beknopte richtlijn, op eerste zicht weinig relevant	

Bijlage 2d (AGREE)

bijlage 2d AGREE_Appraisal_ATA hyperthyroidism.pdf

bijlage 2d AGREE_Appraisal_NHG schildklierproblemen.pdf

bijlage 2d AGREE_Appraisal_NIV_schildklierfunctiestoornissen.pdf

bijlage 2d AGREE_Appraisal_UK thyroid function tests.pdf

Bijlage 2e (tabel NHG)

Bronartikel	Conclusie	Kwaliteit studie
Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet 2004;363:793-803.	85% van de patiënten herstelt tot euthyreoïdie. Subacute thyreoïditis kan zich presenteren als primaire hypothyroïdie. Tijdelijke of geen Hormoonsubstitutie.	Seminarie, verwijzing naar fatourechi V., et al 2003 (zie lager)
Volzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, Dorr M. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2421-9.	Geen sterk bewijs dat hyper- noch hypothyroïdie gelinkt is aan CV-mortaliteit of mortaliteit van andere oorzaken. De notie van comorbiditeit zou niet mogen wegen in het al dan niet behandelen van een subklinische hypo- of hyperthyroïdie. Zeer oude patiënten zijn mogelijks een uitzondering (wel wat baat bij oplopende TSH waarden), dit moet echter nog kwalitatief worden onderzocht. Geen vermelding patiëntengroep 'subacute thyreoïditis'	Review van cohort en case controle: low tot very low quality. Upgraders? • Pooling slechts mogelijk voor 2 studies. Totale populatie nog steeds klein. • Conflicterende resultaten. • Weinig aandacht besteed aan confounders in originele studies. ↓? - (P) niet overeenkomend. ⇨ GRADE C
Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2624-30.	Hypothyreoïdie behandelen tot een lagere TSH-waarde (<2mU/l) heeft geen voordeel op het behandelen tot het TSH zich bevindt in de 'normale' range (0,4 – 4mU/l)	RTC met crossover design ⇨ High quality evidence ↓? - PICO: populatie die reeds behandeld worden voor een hypothyreoidie van minstens 6 maanden => niet overeenstemmend met onze patiëntenpopulatie. - Geen wash-out, mogelijks te beperkte folluw-up tijd: carry-over niet uit te sluiten. - Mogelijks te gelimiteerde samplesize ↑? ⇨ GRADE A, voor subacute specifiek: Grade B Recommendation - Gaat om kleine groep binnen de aandoening subacute thyroïditis. Doorwegen van mogelijk harms: niet behandelen te verdedigen. Praktijk gericht: behandeloptie geven, geen echte evidentie om deze specifiek te omschrijven. ⇨ 2
Roos A, Linn-Rasker SP, Van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind	Starten aan 1.6µg/kg lichaamsgewicht kosten-effectiever dan start aan 25µg en veilig bij mensen zonder cardiale antecedenten.	RTC ⇨ High quality evidence ↓? - PICO: (P) populatie met auto-immuun thyroïditis, mogelijks ook inclusie 2 de fase subacute, maar

trial. Arch Intern Med 2005;165:1714-20.	onwaarschijnlijk: extrapolatie moeilijk. Comorbiditeit uitgesloten. (ICO): relevant in hoe behandelen, niet in al dan niet behandelen van patiënten met subacute thyroïditis. - ↑? ⇨ GRADE C voor populatie subacute thyroïditis. Recommendation - Base-line risk in 'DQT' zeer laag, geen verschil aangeduid -> geen duidelijke benefits. - Mogelijks kosten-effectiever ikv minder labo-testing, maar wegens grote kans op spontane opklaring toch frequente labo-opvolging nodig voor subacute thyroïditis. - => 2

Bijlage 2f (tabel NIV)

Bronartikel	Conclusie	Kwaliteit studie
Volpe R. The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis. Thyroid 1993; 3: 253-255	• Clinical respons on corticoids usually within 24h	Vrij oude (1993) samenvatting zonder duidelijke opbouw noch duidelijkheid rond selectie van evidentie. Referenties zijn (elektronisch) niet terug te vinden ⇨ Zonder op te sporen bronevidentie: gelijkstelling aan expertopinie, grade C - D
Iitaka M, Momotani N, Ishii J, Ito K. Incidence of subacute thyroiditis recurrences after a prolonged latency: 24-year survey. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 466-469	recurrences of subacute thyroiditis do occur at least in 2% of patients and exhibited relatively mild clinical manifestations.	Geen full tekst beschikbaar, rating niet mogelijk.
⇨ **Volpé R 1989 Subacute thyroiditis. In: Burrow GN, Oppenheimer J Volpé R (eds) Thyroid Function and Disease. Saunders, Philadelphia, pp 179-207.**	• Niet beschikbaar	Geen rating mogelijk
⇨ **Edwards H, LiVolsi VA 1981 Subacute thyroiditis. In: LiVolsi VA, LoGerfo P (eds) Thyroiditis. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 21-41.**	• Niet beschikbaar	Geen rating mogelijk
Lazarus JH. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's. The thyroid, a fundamental and clinical text. 7-th ed. Phildelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. 577-591	Artikel niet te vinden	Geen rating mogelijk.

Berghout & Muller, 2003 **Consequences of autoimmune thyroiditis before, during and after pregnancy.**	Enkel abstract, full tekst niet beschikbaar. Geen vermelding subactute thyroiditis	Geen rating mogelijk.

Bijlage 2g (tabel ATA)

Ref	besluit	kwaliteit
Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ 2003 Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. J Clin Endocrinol Metab 88:2100–2105 **Salicylates and NSAIDs can be given to patients with mild and moderate forms of the disorder. In severe forms, therapy with corticosteroids generally provides rapid relief of symptoms within 24–48 h. Prednisone therapy may be initiate din dosages of 40mg daily, with a gradual reduction in dosage thereafter over several weeks.**	Significant vaker hypothyreoïdie op lange termijn na behandeling met prednisone, gem. 40mg. Bij gebruik van NSAID's (incl. acetylsalicyl) is de gemiddelde tijd tot symptommvrij 35d. Met prednisone 8 dagen.	GRADE: Retrospectieve cohorte. ⇨ Low quality evidence ↑? - Confounders geidentificeerd: maligniteiten in 11%, niet gekeken naar effect op outcome. - Voor de keuze behandelen met NSAID's of aspirine: eveneens verwijzing naar Volpe 1993 (zie vorig) - - Lange termijn follow-up + ↓ ? neen - Eerder geïsoleerde populatie en bereikbare gezondheidszorg. Registratiesystemen in eerste lijn. + - Voor de lage prevalentie van de aandoening: sterke sample size, Grote populatie: 256 patiënten..+ - Directness: Duidelijke inclusie-criteria: (P+) relevant voor deze klinische vraag. Maar studie met epidemiologisch doel, eerder dan vergelijkende behandelingsoptie (IC-). Er wordt wel duidelijk gekeken naar/vergeleken in symptomatologie en hypothyroïdie. (0+) ⇨ GRADE B Recommendation: - Zachte eindpunten: symptomatologie/TSH - Spontaan opklarende aandoening: veel doorslag potentiële nadelen. corticotherapie toont een hogere incidentie van hypothyroïdie bij lange termijn follow-up > argument met weinig power: 8 tov 6 patiënten in de niet-corticogroep. ⇨ 2B

Bijlage 2h (tabel conclusive adaptatieproces)

	Oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim guideline	Nieuwe (al dan niet) geadapteerde aanbeveling	Vermelden de weerhouden richtlijnen het niveau van bewijskracht (level of evidence) van de aanbeveling? Ja/Nee? Zo ja, welk (hoog, laag, matig)? *Indien niveau beschikbaar, ga rechtstreeks naar kolom H*	Zo niet, welke studies onderbouwen de aanbeveling?	Zeg iets over de kwaliteit van het bewijs van deze studies, meer bepaald: - zijn er beperkingen in studiedesign (risico op bias)? - zijn de resultaten inconsistent? - betreft het een indirect bewijs? - zijn de resultaten onnauwkeurig? (o.a. brede BI) - is er vermoeden van publicatiebias? - is het gemeten effect groot of klein? - is er een rechtstreeks verband tussen interventie en respons?	Rekening houdend met de antwoorden op voorgaande vragen, wat is je algemeen oordeel over de kwaliteit van bewijs? (hoog=A, matig=B, laag=C)	Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling: - is onzeker? - is in evenwicht? - de voordelen overtreffen de nadelen? *(hoe meer de voordelen de nadelen overtreffen, hoe sterker de aanbeveling)*	Waarden en voorkeuren van de doelgroep (patiëntenpopulatie) zijn onzeker of verschillend? *(hoe kleiner de verschillen, hoe sterker de aanbeveling)*	De aanbevolen interventie is kosteneffectief? *(hoe lager de kosten, hoe sterker de aanbeveling)*	Is de aanbevolen interventie toepasbaar in de Belgische (huisarts)praktijk? (is ze beschikbaar, is de nodige expertise aanwezig, zijn er organisatorische of financiële barrières)? *(hoe beter toepasbaar, hoe sterker de aanbeveling)*	**Doe op basis van de antwoorden op voorgaande vragen een voorstel tot "Grade of recommendation" (gebruik hiervoor de overzichtstabel op blz 11 van je handboek)**
Klinische vraag 3: ….	Administer a corticosteroid, e.g. prednisone or prednisolone at 40 mg/day for 1 week, 30 mg/day for 1 week, 20 mg/day for 1 week, 10 mg/day for 2 weeks and 5 mg/day for 2 weeks. If symptoms recur when the dose is reduced, the patient returns back to the previous dosage level. The dose may also be tapered at a more rapid pace if the response is quick and permanent. Treatment duration is usually 6–12 weeks. NSAIDs at normal doses may be sufficient in mild cases. Hyperthyroidism is treated with beta-blockers, not with antithyroid drugs.	STAP 1: Milde symptomen: Afwachtend beleid, Ernstige symptomen: ga naar stap 3 STAP 2: * indien klachten van hyperthyroïdie: schrijf een bètablokker voor. * Indien pijn, malaise: Opstarten van NSAID in normale doses STAP 3: Prednisolone 15mg af te bouwen elke 2 weken met 5mg, of trager op geleide van symptomatologie.	* ATA - hyperthyroidism and thyrotoxicosis. Voor stap 2 en 3: (strong recomendation, low quality evidence) * NIV - schildklierfunctiestoornissen. Voor stap 2 en 3 (zonder dosages): niveau 4, expertenopinie. * NHG - Neen	NHG (Stap 1) *Volzke H, et al. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: low/ ver low quality, GRADE C NIV (stap 3 zonder dosage) * Volpe, R. et al. The management of subactue thyroiditis: very low quality, GRADE C-D ATA (stap 3 dosage) * Fatourechi V.n et al. 2003. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort. GRADE B	NHG (stap 1) * Study design: Gevalideerde methode (Mantel-Haenszel) voor pooling van resultaten. Studies van peer-reviewed tijdschriften, 2 onafhankelijke zoekers, evidentie volgens GRADE. GRADE D toegekend door auteurs, op basis van aanwezige selectie bias en gefaalde correctie voor confounders in bronartikelen. europese populatie. Forest plot. NIV (stap 2 en 3 zonder dosage) * Vrij oude (1993) samenvatting zonder duidelijke opbouw noch duidelijkheid rond selectie van evidentie. Referenties zijn (elektronisch) niet terug te vinden. Gelijkstelling aan expertenopinie ATA (stap 3 dosage) * retrospectieve cohorte. Confounders geidentificeerd: maligniteiten in 11%, niet gekeken naar effect op outcome. Verhoogde incidentie hypothyreoidie bij corticotherapie: lage power (n=6 vs n=8) Directness: Duidelijke inclusie-criteria: (P+) relevant voor deze klinische vraag. Maar studie met epidemiologisch doel, eerder dan vergelijkende behandelingsoptie (IC-). Er wordt wel duidelijk gekeken naar/vergeleken in symptomatologie en hypothyroïdie. (0+) Zachte eindpunten: symptomatologie/TSH. UP? Lange termijn follow-up +	* STAP 1: GRADE C * STAP 2: GRADE C-D * STAP 3: GRADE C	* STAP 1: Voordelen overtreffen de nadelen, vermits optie voor step-up en weining tot geen vermelding complicaties aandoening, Tenzij thyrotoxicose. * STAP 2: voordelen in evenwicht met nadelen. Rekening te houden met bijwerkingen, NSAID's op lange termijn tov ongemak ziekte. * STAP 3: In evenwicht. Gekozen voor dosisreductie tov aanbeveling basisrichtlijn ikv veiligheid. Doch kleine patiëntengroep,zeldzame aandoening. Weinig informatie over bijwerkingen/werking. beperkte, tot niet berekende effect size.	Geen gegevens, zeldzame aandoening in eerste lijn.	Ja, niets doen, of eerder goedkope producten.	Ja	* Stap 1: 1C. * Stap2: 2C * Stap 3: 2C
Klinische vraag 4: ….	The initial hyperthyroidism is often followed by a transient hypothyroid phase that does not require treatment. However, if the patient is symptomatic, temporary thyroxine substitution therapy may be commenced. It can usually be discontinued after 6 to 12 months from the symptom onset.	(…) a transient hypothyroid phase that does not require treatment. However, if the patient is symptomatic, temporary thyroxine substitution therapy may be commenced. It can usually be discontinued after 2 to 6 months from the symptom onset. (…) De transiënte fase van hypothyroïdie hoeft niet behandeld te worden. Bij een symptomatisch patiënt kan tijdelijke substitutie met L-thyroxine worden aanbevolen. De therapie kan meestal stopgezet worden 2-6 maanden na de symptomatische fase van hypothyroïdie.	Geen vermelding	NHG *Volzke H, et al. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: low/ ver low quality, GRADE C *Walsh JP, et al. Small changes in thyroxine dossage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life. GRADE B	* Volzke H, et al: Zie hierboven. * Walsh JP, et al: RTC met crossover design: High quality evidence ↓? - PICO: populatie die reeds behandeld worden voor een hypothyreoidie van minstens 6 maanden => niet overeenstemmend met onze patiëntenpopulatie. - Geen wash-out, mogelijks te beperkte follow-up tijd: carry-over niet uit te sluiten. - Mogelijks te gelimiteerde samplesize	Voor subacute thyroiditis specifiek: grade B tot C	* Gaat om kleine groep binnen de aandoening subacute thyroiditis. Doorwegen van mogelijk harms: te langdurig opvolgen ikv behandelingsopvolging van zelf-limiterende aandoening. Niet behandelen te verdedigen, weinig complicaties vermeld.	Geen gegevens. Onbekendheid aandoening kan lijden tot snellere doorverwijzing dan aanpakken in eerste lijn.	Zeker	Ja	Grade 1C

Bijlage 3a (aanvraag ethische commissie)

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

1. TITEL VAN HET ONDERZOEK

IN KADER VAN ADAPTATIE VAN DUODECIM-RICHTLIJN: " SUBACUTE THYROÏDITIS".
IMPLEMENTATIEONDERZOEK OVER DE DIAGNOSE VAN SUBACUTE THYROÏDITS AAN DE HAND VAN GESTRUCTUREERDE FOCUSGROEP.

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

PROMOTOR

- NAAM: PROF. DR. DIRK AVONTS
- FUNCTIE: GASTPROFESSOR
- UNIVERSITEIT: UNIVERSITEIT VAN GENT
- FACULTEIT/VAKGROEP:
  - HUISARTSGENEESKUNDE EN EERSTELIJNSGEZONDHEIDSZORG
- TELEFOONNUMMER:093323313
- FAX:093324967
- E-MAIL:DIRK.AVONTS@UGENT.BE
- NAAM VAKGROEPVOORZITTER: PROF. DR. DE MAESENEER

CO-PROMOTOR

- NAAM: DR. POELMAN
- FUNCTIE: PRAKTIJKASSISTENT
- UNIVERSITEIT : UNIVERSITEIT VAN GENT
- FACULTEIT/VAKGROEP :
  - HUISARTSGENEESKUNDE EN EERSTELIJNSGEZONDHEIDSZORG
- TELEFOONNUMMER:093323313
- FAX:093324967
- E-MAIL:T.POELMAN@UGENT.BE
- NAAM VAKGROEPVOORZITTER: PROF. DR. DE MAESENEER

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

- NAAM:DE HERT LINE
- UNIVERSITEIT VAN INSCHRIJVING:UNIVERSITEIT GENT
- FACULTEIT:GENEESKUNDE
- OPLEIDING: MASTER HUISARTSGENEESKUNDE
- TELEFOONNUMMER:014/516406
- E-MAIL:LINE.DE.HERT@TELENET.BE

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

- NAAM PRAKTIJKOPLEIDER: DR VERHAEGEN KRIS
- ADRES: BOUDEWIJNSTRAAT 5, 2280 GROBBENDONK
- TELEFOONNUMMER: 014/516406
- E-MAIL: KRIS.VERHAEGEN@HUISARTSGROBBENDONK.BE
- TYPE-PRAKTIJK: NETWERKPRAKTIJK

5. INDIEN HET MASTERPROJECT AANSLUIT BIJ EEN LOPEND ONDERZOEK

- PROJECTNUMMER ETHISCHE COMMISSIE:NIET VAN TOEPASSING

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

- START ONDERZOEK: 1 DECEMBER 2016 (TEN VROEGSTE NA GOEDKEURINGSDATUM)
- EINDE ONDERZOEK: 31 AUGUSTUS 2017

7. SOORT ONDERZOEK

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

☒VRAGENLIJSTEN
☒INTERVIEW

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

DE ADAPTATIE VAN DE DUODECIM-RICHTLIJN ' SUBACUTE THYROÏDITS' HEEFT GELEID TOT EEN AANTAL CONCRETE AANBEVELINGEN VOOR DE HUISARTSGENEESKUNDE OP DIAGNOSTISCH EN THERAPEUTISCH VLAK. MEER BEPAALD WERDEN VOLGENDE KLINISCHE VRAGEN UITGEWERKT:

KLINISCHE VRAAG 1: WELKE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING NA DIAGNOSE SUBACUTE THYROÏDITIS IN DE FASE VAN HYPOTHYREOÏDIE?
KLINISCHE VRAAG 2: WELKE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING NA DIAGNOSE SUBACUTE THYROÏDITIS IN DE FASE VAN HYPERTHYREOÏDIE?
HIERMEE BESTAAT ER NOG GEEN INFORMATIE OVER HOE DEZE TE IMPLEMENTEREN ZIJN IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK VAN DE EERSTELIJNSZORG.

KAN, IN ACHT GENOMEN DE BEPERKTE INCIDENTIE VAN DEZE AANDOENING, HET IN EERSTE LIJN WORDEN BEHANDELD?

EEN GROEP HUISARTSEN KRIJGEN INFORMATIE OVER DE AANDOENING EN DE RICHTLIJN DIE GEMAAKT IS OP BASIS VAN LITERATUURONDERZOEK, IN DE SETTING VAN EEN FOCUSGROEP.
ZE KRIJGEN HIERBIJ EEN KENNISVRAGENLIJST EN EEN EVALUATIEFORMULIER OVER DE OPGESTELDE DUODECIM-RICHTLIJN.
HET FOCUSGROEPGESPREK WORDT OPGENOMEN EN GEANALYSEERD OM DE DISCUSSIE OVER:'HET AL DAN NIET KUNNEN DIAGNOSTICEREN EN WILLEN BEHANDELEN IN EERSTE LIJN'IN KAART TE BRENGEN
DE KENNISVRAGENLIJST DIENT OM DE KENNIS VAN DE HUISARTSEN OBJECTIEF TE PEILEN EN DAARNAAST DIENT HET EVALUATIEFORMULIER OM EEN EVALUATIESCORE TE BEKOMEN OVER DE BRUIKBAARHEID EN HET GEBRUIKSGEMAK VAN DE OP LITERATUUR GEBASEERDE DUODECIM AANBEVELINGEN. OP DEZE MANIER BEKIJKEN WE HOE EN OF DEZE RICHTLIJN KAN WORDEN GEÏMPLEMENTEERD VOOR DE HUISARTSEN.

BIJKOMEND WORDT DE AANGEPASTE DUODECIM RICHTLIJN VOORGELEGD AAN EEN ENDOCRINOLOOG, OM EEN TWEEDELIJNSVISIE TE BEKOMEN OVER DE BRUIKBAARHEID VAN DEZE RICHTLIJN IN EERSTE LIJN.

ZIE BIJLAGE: PPT-PRESENTATIE DIE GEGEVEN ZAL WORDEN AAN DE COLLEGA HUISARTSEN
ZIE BIJLAGE: KENNISVRAGENLIJST EN EVALUATIEFORMULIER

9. IS HET ONDERZOEK

☒ DIAGNOSTISCH
☒THERAPEUTISCH
☒EPIDEMIOLOGISCH

10. ZIJN ER ZIEKENHUISDIENSTEN BETROKKEN?

❑ JA
☒NEEN

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

FACULTEIT GENEESKUNDE UNIVERSITEIT GENT VAKGROEP HUISARTSGENEESKUNDE EN EERSTELIJNSGENEESKUNDE

12. KEUZE VAN DE PROEFPERSONEN :

A. GEZONDE PROEFPERSONEN ?

☒JA
❑NEEN

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

☒JA
❑NEEN

C. AANTAL PROEFPERSONEN: 10 PERSONEN PER FOCUSGROEP EN 3 FOCUSGROEPEN.

D. LEEFTIJD : +18 JAAR

E. GESLACHT : M EN V

F. HOE WORDEN ZE GEREKRUTEERD? VRAAG NAAR VRIJWILLIGE DEELNAME VIA REEDS BESTAANDE SEMINARIE EN LOK-GROEPEN VOOR HUISARTSEN

13. INFORMATIE EN TOESTEMMING VAN DE PROEFPERSONEN

A. GAAT HET OM WILSBEKWAME VOLWASSENEN?

☒ JA
☐ NEEN

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

SCHRIFTELIJK :

☒ JA
☐ NEEN

MONDELING :

☒ JA
☐ NEEN

ZO NEEN, WAAROM NIET ?

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

☐ JA
☒ NEEN

ZO JA, DOOR WIE ? …

ZIJN ER SPECIALE GROEPEN : EIGEN STUDENTEN, EIGEN PERSONEEL ? COLLEGA'S

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

☐ JA
☒ NEEN

WORDT DE TOESTEMMING GEGEVEN DOOR ANDEREN DAN DE PROEFPERSONEN ?

☐ JA
☒ NEEN

ZO JA, DOOR WIE ?

C. GAAT HET OM KINDEREN?

☐ JA
☒ NEEN

WORDT DE TOESTEMMING GEVRAAGD VAN HUN WETTELIJKE VERANTWOORDELIJKEN ?
☐ JA
☐ NEEN
☒ NIET VAN TOEPASSING

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

☐ JA
☐ NEEN
☒ NIET VAN TOEPASSING

14. IS HET INFORMATIEFORMULIER VOOR DE PROEFPERSONEN IN BIJLAGE GEVOEGD

☒ JA (ZIE BIJLAGE)
☐ NEEN

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

☒JA (ZIE BIJLAGE 4)
❑NEEN

16. VERZEKERING

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

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

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

ER BESTAAN REEDS GELIJKAARDIGE VERWERKINGEN VAN DUODECIM-RICHTLIJN, MAAR NOG NIET GETEST OP DEZE SPECIFIEKE KLINISCHE VRAGEN

18. WANNEER VERWACHT MEN VOORDEEL VOOR DE DEELNEMER

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

☒JA
❑NEEN

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

☒JA
❑NEEN

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

☒JA
❑ NEE

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

A. MEENT U DAT DEZE STUDIE:

☒WAARSCHIJNLIJK GEEN ENKEL RISICO INHOUDT

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

☒NIET VAN TOEPASSING

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

☒ NEEN
❑ JA

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

NIEUWE KENNIS BIJBRENGEN AAN COLLEGA HUISARTSEN OM PATIËNTEN MET DIT SPECIFIEK SCHILDKLIERPROBLEEM ADEQUATER TE DIAGNOSTICEREN EN BEHANDELEN.
HET GEEFT DE GELEGENHEID AAN HUISARTSEN OM OOK ZELDZAME SCHILDKLIERPROBLEMATIEK IN EERSTE LIJN ADEQUAAT TE DIAGNOSTICEREN EN TE BEANTWOORDEN

22. ZAL EEN CHEMISCHE SUBSTANTIE TOEGEDIEND WORDEN ?

NIET VAN TOEPASSING

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

NIET VAN TOEPASSING

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

NIET VAN TOEPASSING

25. FINANCIËLE OVEREENKOMST

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

☒ NIET VAN TOEPASSING
☐ AANWEZIG MET VOLGENDE ONDERVERDELING:

- ☐ ERELOON:
- ☐ VERGOEDING VOOR TECHNISCHE PRESTATIES:

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

HUISARTS-IN-OPLEIDING

DATUM :
NAAM : LINE DE HERT
HANDTEKENING :

PRAKTIJKOPLEIDER

DATUM :
NAAM : DR. KRIS VERHAEGEN
HANDTEKENING :

PROMOTOR

DATUM :
NAAM : PROF.DR. AVONTS
HANDTEKENING :

CO-PROMOTOR

DATUM :
NAAM : DR. POELMAN
HANDTEKENING :

DIENSTHOOFD VAKGROEP HUISARTSGENEESKUNDE UNIVERSITEIT WAARAAN PROMOTOR VERBONDEN (VOOR AKKOORD)

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

Bijlage 3b (informatiebrief)

Informatiebrief voor de deelnemers aan experimenten

Titel van de studie:

Adaptatie DUODECIM-richtlijn TOETSINGS- en IMPLEMENTATIEFASE

Doel van de studie:

We vragen u om deel te nemen aan een focusgroep en een schriftelijke evaluatie van de duodecimrichtlijn.

De resultaten van de adaptatie van een richtlijn zullen worden gepresenteerd.
Het doel van deze bijeenkomst houdt in tot het delen van uw (experten)opinie in kader van een peer review. Hierbij hoort een vragenlijst. De bijeenkomst wordt opgenomen. Wij vragen toestemming tot het gebruiken van jullie antwoorden op de vragenlijsten, en de toestemming tot het herbeluisteren van de audiofragmenten, teneinde deze gegevens te kunnen gebruiken in het voltooien van onze masterscriptie. De inbreng van de deelnemers zal anoniem verwerkt worden tot een schriftelijke samenvatting in de masterscriptie. De audio-fragmenten zullen gewist worden na indienen en goedkeuring van de masterproef (ten laatste eind september 2017).

Beschrijving van de studie:

- Door middel van Peer-review word de bruikbaarheid van de aangepaste duodecim richtlijn getoetst
- (Beeld)gegevens worden verzameld teneinde ideeën voor verdere implementatie te extraheren

Hierdoor kan de toepasbaarheid van de richtlijn worden ingeschat en (zo nodig) worden aangepast.

De verwachte totale duur van de studie is éénmalig 30 – 40 minuten.

Er zullen per sessie ongeveer 10 personen aan deze studie deelnemen. Er zullen 3 sessies doorgaan.

Wat wordt verwacht van de deelnemer?

Participatie aan de voorstelling en discussie.
Invullen van het evaluatieformulier en de vragen over de richtlijn

Deelname en beëindiging:

De deelname aan deze studie vindt plaats op vrijwillige basis.
Uw deelname in de studie kan helpen om in de toekomst patiënten beter te kunnen helpen.

U kan weigeren om deel te nemen aan de studie, en u kunt zich op elk ogenblik terugtrekken uit de studie zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op uw verdere relatie en/of behandeling met de onderzoeker.

Procedures:

Procedures en studieverloop

Bijwonen van een presentatie. Invullen van een vragenlijst, éénmalig. Deelname aan de discussie. Die discussie wordt gefilmd. De kennisvragenlijst wordt anoniem verwerkt. De deelname aan de focusgreop is niet anoniem, maar wel confidentieel. Enkel wij , Hanne VandeVondele en Line de hert, zijn betrokken bij de codering en analyse van het kwalitatieve aspect.

Risico's en voordelen:

Niet van toepassing

Kosten:

Uw deelname aan deze studie brengt geen extra kosten mee voor U.

Vertrouwelijkheid:

Vertegenwoordigers van de opdrachtgever, auditoren, de Commissie voor Medische Ethiek en de bevoegde overheden hebben rechtstreeks toegang tot Uw dossiers om de procedures van de studie en/of de gegevens te controleren, zonder de vertrouwelijkheid te schenden. Dit kan enkel binnen de grenzen die door de betreffende wetten zijn toegestaan. Door het toestemmingsformulier, na voorafgaande uitleg, te ondertekenen stemt U in met deze toegang.
Als u akkoord gaat om aan deze studie deel te nemen, zullen uw persoonlijke en klinische gegevens tijdens deze studie worden verzameld en gecodeerd (hierbij kan men uw gegevens nog terug koppelen naar uw persoonlijk dossier). Verslagen waarin U wordt geïdentificeerd, zullen niet openlijk beschikbaar zijn. Als de resultaten van de studie worden gepubliceerd, zal uw identiteit vertrouwelijke informatie blijven.

Contactpersoon:

Als er letsel optreedt tengevolge van de studie, of als U aanvullende informatie wenst over de studie of over uw rechten en plichten, kunt U in de loop van de studie op elk ogenblik contact opnemen met:

Line De hert – Line.de.hert@telenet.be – 0485/823466
Hanne VandeVondele - hanne.vandevondele@gmail.com – 0494/400427

Bijlage 3c (toestemmingsformulier)

Toestemmingsformulier

Ik, _____ heb het document “Informatiebrief voor de deelnemers aan experimenten” pagina 1 tot en met 2gelezen en er een kopij van gekregen. Ik stem in met de inhoud van het document en stem ook in deel te nemen aan de studie.

Ik heb uitleg gekregen over de aard, het doel, de duur, en de te voorziene effecten van de studie en over wat men van mij verwacht. Ik heb uitleg gekregen over de mogelijke risico’s en voordelen van de studie. Men heeft me de gelegenheid en voldoende tijd gegeven om vragen te stellen over de studie, en ik heb op al mijn vragen een bevredigend antwoord gekregen.

Ik stem ermee in om volledig samen te werken met de toeziende onderzoeker.

Ik ben me ervan bewust dat deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het UZ Gent en dat deze studie
zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan experimenten. Deze goedkeuring was in geen geval de aanzet om te beslissen om deel te nemen aan deze studie.

Ik mag me op elk ogenblik uit de studie terugtrekken zonder een reden voor deze beslissing op te geven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op mijn verdere relatie met de onderzoeker.

Men heeft mij ingelicht dat zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande mijn opinie worden verwerkt en bewaard zolang als nodig. Ik stem hiermee in en ben op de hoogte dat ik recht heb op toegang en verbetering van deze gegevens. Aangezien deze gegevens verwerkt worden in het kader van medisch-wetenschappelijke doeleinden, begrijp ik dat de toegang tot mijn gegevens kan uitgesteld worden tot na beëindiging van het onderzoek. Indien ik toegang wil tot mijn gegevens, zal ik mij richten tot de toeziende onderzoeker die verantwoordelijk is voor de verwerking.

Ik begrijp dat auditors, vertegenwoordigers van de opdrachtgever, de Commissie voor Medische Ethiek of bevoegde overheden, mijn gegevens mogelijk willen inspecteren om de verzamelde informatie te controleren. Door dit document te ondertekenen, geef ik toestemming voor deze controle. Bovendien ben ik op de hoogte dat bepaalde gegevens doorgegeven worden aan de opdrachtgever. Ik geef hiervoor mijn toestemming, zelfs indien dit betekent dat mijn gegevens doorgegeven worden aan een land buiten de Europese Unie. Ten alle tijden zal mijn privacy gerespecteerd worden.

Ik ben bereid op vrijwillige basis deel te nemen aan deze studie.

Naam van de vrijwilliger: _____
Datum: _____

Handtekening:

Ik bevestig dat ik de aard, het doel, en de te voorziene effecten van de studie heb uitgelegd aan de bovenvermelde vrijwilliger.

De vrijwilliger stemde toe om deel te nemen door zijn/haar persoonlijk gedateerde handtekening te plaatsen.

Naam van de persoon
die voorafgaande uitleg
heeft gegeven: Line De hert en Hanne VandeVondele

Datum: _____

Handtekening:

Bijlage 3d (goedkeuring ethische commissie)

Universitair Ziekenhuis Gent

UNIVERSITEIT GENT

Afz: Commissie voor Medische Ethiek (UZP074)

Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg
Kliniekgebouw 3 - 6de Verdieping
Prof. dr. Dirk AVONTS
ALHIER

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

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

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be

UW KENMERK	ONS KENMERK	DATUM	KOPIE
	2017/0123	20-feb-17	Zie "CC"

BETREFT Advies voor monocentrische studie met als titel:
In kader van adaptatie van duodecium-richtlijn: "subacute thyroïditis".
Implementatieonderzoek over de diagnose van subacute thyroïdits aan de hand van gestructureerde focusgroep. (MaNaMa Line De Hert)
Belgisch Registratienummer: B670201731096
Fase (Phase): NVT/NA

* Adviesaanvraagformulier (versie 1) dd. 16/01/2017 (volledig ontvangen dd. 30/01/2017) + aangepaste versie ontvangen dd. 16/02/2017
* powerpointpresentatie (bijlage 1) dd. 4/12/2016
* Vragenlijsten:
  Kennisvragenlijst en evaluatieformulier (bijlage 2) - versie 1 dd. 28/11/2016
* Antwoord onderzoekers: via mail ontvangen van dr. Hanne Vande Vondele in antwoord op opmerkingen EC dd. 5/02/2017
* Informatie- en toestemmingsformulier (bijlage 3 en 4) - versie 2 dd. 15/02/2017
* Advies expert in verband met eerstelijnsrichtlijn subacute thyroiditis (ontvangen dd. 16/02/2017)

Advies werd gevraagd door: Prof. dr. D. AVONTS ; Hoofdonderzoeker

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.
ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 16/02/2017. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 16/02/2018, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.
Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 16/02/2017. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 16/02/2018, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.
Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 21/02/2017
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 21/02/2017

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

Muriel Fouquet
Tel: 09/332 33 36
Muriel.fouquet@uzgent.be

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	**ONS KENMERK**	**DATUM**	**KOPIE**
	2017/0123	20-feb-17	Zie "CC"

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

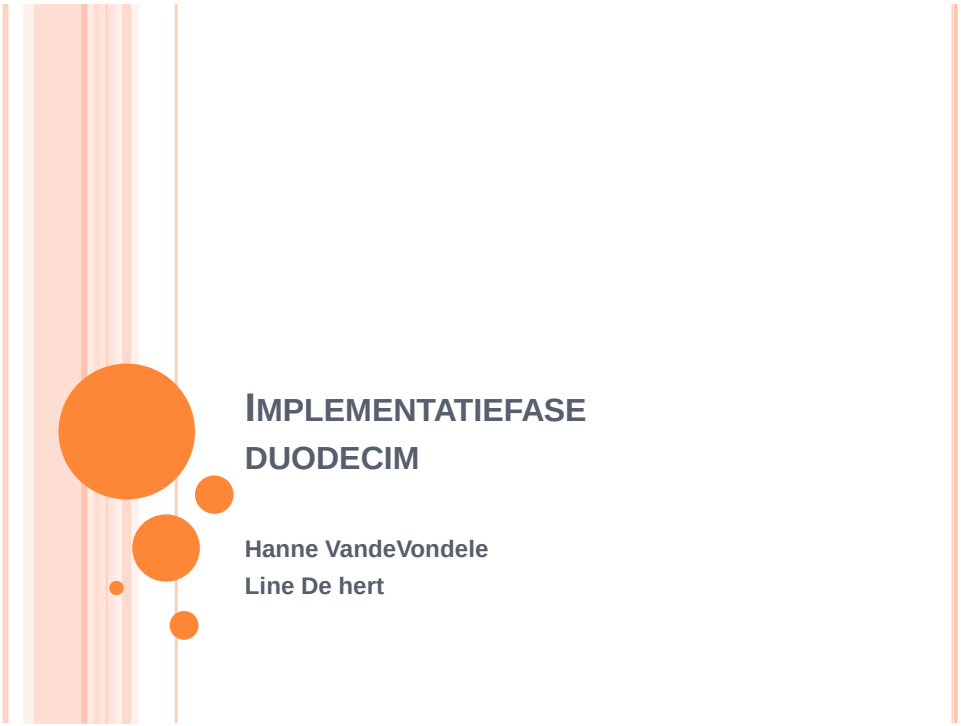
Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee

Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

CC: De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimetra Clinics

FAGG - Research & Development: Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel

Bijlage 4 (PPT presentatie)



Bijlage 5 (KENNISVRAGENLIJST EN EVALUATIEFORMULIER)

Geslacht: M / V	**Leeftijd**:
Situering praktijk: Stedelijk / landelijk	**Aantal huisartsen in praktijk**:
Aantal jaren werkervaring:	**HAIO binnen praktijk**: JA / NEE

Gelieve 1 antwoord (voor u het meeste juiste antwoord) bij elke vraag aan te duiden.

Vraag 1a. Wat zou u aanvragen als bijkomend labo-onderzoek?

A. Geen bijkomend bloedonderzoek nodig
B. Hb, WBC, WBC differentiatie, CRP
C. TSH,T4
D. CRP, sed
E. TSH, T4 , CRP en sedimentatie, WBC
F. EBV, CMV en toxo- serologie

Vraag 1b. Welk bijkomend beeldonderzoek zou u aanvragen?

A. Geen bijkomend beeldonderzoek nodig
B. Echo schildklier
C. Scintigrafie
D. Punctie schildklier
E. Rx thorax
F. NMR cerviaal

Vraag 2. Wat is uw vermoedelijke diagnose?

Vraag 3. Zou u deze dame zelf behandelen of doorsturen? Vul 3a of 3b in.

3a Indien u behandelt in eerste lijn, welke behandeling zou u starten?

A. Thyreostatica
B. Beta-blokkers
C. Afwachtend beleid.
D. NSAID
E. Prednisolone
F. Paracetamol

3b Indien u deze dame verwijst, naar welke specialisatie stuurt u door?

A. Neus keel oor
B. Endocrinoloog
C. Oncoloog
D. Gastro-enteroloog
E. Infectioloog
F. Hematoloog

Evaluatieformulier voor de klinische vragen.

U kunt elke vraag een cijfer geven op een schaal van 1 tot 5. Met een 1 geeft u een zeer negatieve beoordeling, (helemaal niet akkoord) met een 5 een zeer positieve (helemaal akkoord)

Klinische vraag 1 : Welke labotesten aanvragen bij patiënten met vermoeden van subacute thyroïditis ?

Hoe eenduidig is de aanbeveling op deze klinische vraag?

1	2	3	4	5

Hoe nuttig is de aanbeveling voor u ? (te inteplementeren in de praktijk ?)

1	2	3	4	5

Bijkomend opmerking ?

…

Klinische vraag 2 : Welk bijkomend onderzoek aanvragen bij patiënten met vermoeden van subacute thyroïdtis ?

Hoe eenduidig is de aanbeveling op deze klinische vraag?

1	2	3	4	5

Hoe nuttig is de aanbeveling voor u ? (te inteplementeren in de praktijk ?)

1	2	3	4	5

Bijkomend opmerking ?

…

Klinische vraag 3 : Welke medicamenteuze behandeling starten bij patiënten met subacute thyroïdits in de faze van hyperthyroïdie ?

Hoe eenduidig is de aanbeveling op deze klinische vraag?

1	2	3	4	5

Hoe nuttig is de aanbeveling voor u ? (te inteplementeren in de praktijk ?)

1	2	3	4	5

Bijkomend opmerking ?

…

Klinische vraag 4 : Welke medicamenteuze behandeling starten bij patiënten met subacute thyroïdits in de faze van hyporthyroïdie ?

Hoe eenduidig is de aanbeveling op deze klinische vraag?

1	2	3	4	5

Hoe nuttig is de aanbeveling voor u ? (te inteplementeren in de praktijk ?)

1	2	3	4	5

Bijkomend opmerking ?

…

Nabespreking

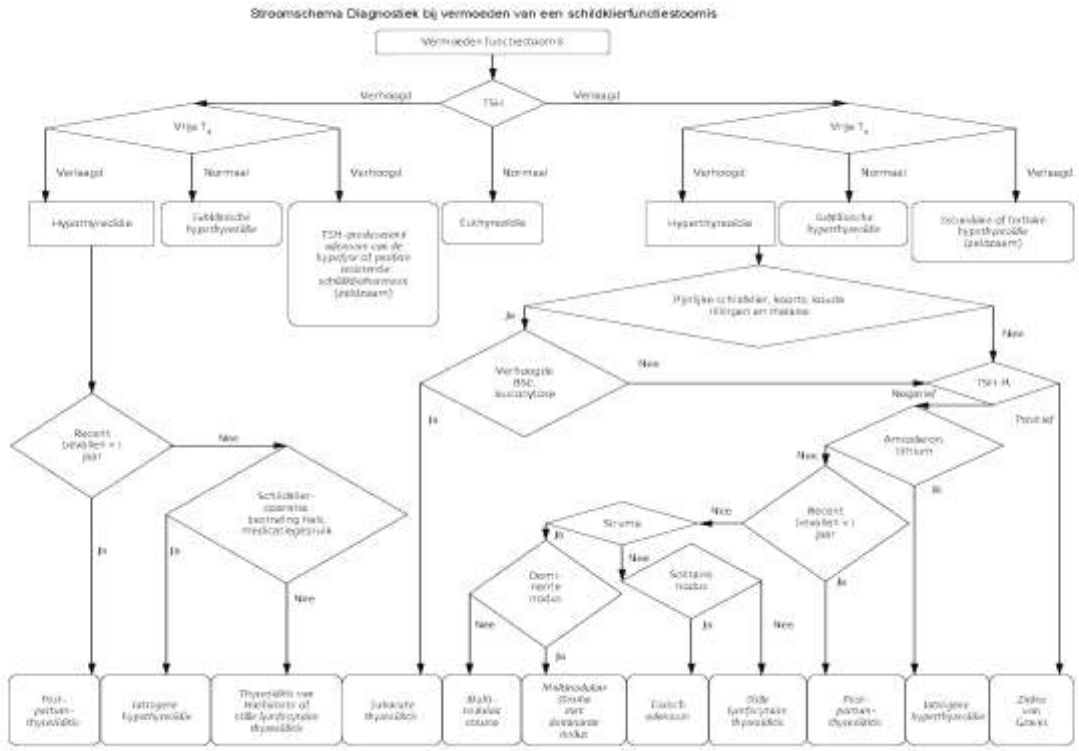
Vraag 1: Zou u na het kennen van de richtlijn toch nog bijkomend onderzoek aanvragen ?
Waarom wel/ niet ?
En wat zou u aanvragen ?

Vraag 2 : Zou u deze dame behandelen in eerste lijn ? Waarom (nu) wel ?

Vraag 3 : Zou u deze dame nog (steeds) doorsturen ?

Bijkomende opmerkingen ?

Bijlage 6 (samenvattingskaartje)



Subacute thyroïdtis : behandeling in eerste lijn!

= Inflammatie/destructie van de schildklier , vermoedelijk virale etiologie.

- **Kliniek**: Een pijnlijke licht vergrote schildklier. Initieel vaak gepaard met algemene malaise en koorts
- **Diagnose**
  - Labo : laag TSH, verhoogd T4, verhoogd CRP, sed, leukocytose
  - Geen! verder onderzoek nodig
- **Therapie/ 3-fasisch verloop**
  - Transiënte fase van **hyperthyroïdie** (6-8w)
    - <u>Milde klachten</u>: afwachtend beleid
    - <u>Matige klachten</u> :
      - symptomen van hyperthyroïdie: bètablokker
      - bij pijn, malaise: NSAID
    - <u>Ernstige klachten</u> : Doorverwijzen endocrinoloog ***<u>of</u>***
      - symptomen van hyperthyroïdie: bètablokker
      - Methylprednisolone 12mg af te bouwen elke 2 weken met 5mg of trager op geleide van symptomatologie
  - Gevolgd door een fase (bij 20 %) van **hypothyreoïdie** (2-6m)
    - De transiënte fase van hypothyroïdie hoeft niet behandeld te worden.
    - Bij een symptomatisch patiënt kan tijdelijke substitutie met L-thyroxine worden aanbevolen.
  - waarna een terugkeer naar **euthyreoidie**. (> 90%)
- **Doorverwijzing** naar endocrinoloog:
  - Bij geen/slechte respons op de behandeling
  - Bij symptomen > 1 jaar

Bron: NHG- schildklierlijden ; duodecim richtlijn: subacute thyroïdits