Adaptatie Duodecim richtlijn Toxoplasmose

CAROLINE CLAEYS, UNIVERSITEIT ANTWERPEN
PROMOTOR: PROF. DR. KRISTIN HENDRICKX, UNIVERSITEIT ANTWERPEN

MASTER OF FAMILY MEDICINE

MASTERPROEF HUISARTSGENEESKUNDE
SEPTEMBER 2015 – MEI 2017

Abstract

Inleiding

In het jaar 2010 wordt op initiatief van het Riziv 'EBM Practice Net' opgericht. Hierbij werken Belgische organisaties samen om evidence based medicine (EBM) aan te bieden via een elektronisch platform.
Bovendien werden sinds 2010 ook de 'EBM guidelines' vrijgegeven die door de Finse artsenvereniging Duodecim werden opgesteld. Deze Finse guidelines zijn tot op heden niet aangepast aan de Belgische context en werden vanaf 2012 stapsgewijs aangepast.
In deze masterproef wordt de duodecim richtlijn Toxoplasmose, geschreven in 2013, onder begeleiding van professionals en onder supervisie van de leescommissie geadapteerd aan de Belgische context met als doel de richtlijn toepasbaar te maken voor Belgische (huis)artsen.

Methodologie

De adaptatie van de duodecim richtlijn Toxoplasmose gebeurde aan de hand van het handboek ('Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be'). Eerst werden 2 klinische vragen geformuleerd met als doel na te gaan of de huidige evidentie overeenkomt met de kernboodschappen in de oorspronkelijke duodecim richtlijn. Deze 2 klinische vragen werden opgesteld aan de hand van een PIPOH om de research te vergemakkelijken. Nadien vond een literatuuronderzoek plaats naar bestaande richtlijnen dewelke vervolgens gewaardeerd werden met behulp van AGREE II. Verder werden de geselecteerde artikels gescoord op inhoud, courantheid, samenhang en toepasbaarheid. Deze analyse werd zorgvuldig neergeschreven in een matrix. De volledige matrix werd vervolgens voorgelegd aan de leescommissie ter goedkeuring. Nadien werden de geadapteerde kernboodschappen voorgelegd aan verschillende artsen in een peer review. De feedback van deze peer review was tevens belangrijke informatie in het adaptatieproces. Tot slot worden de geadapteerde kernboodschappen finaal voorgelegd aan de leescommissie.

Resultaten

Toxoplasmose tijdens de zwangerschap moet altijd worden behandeld in een gespecialiseerde zorgsetting (GRADE I-C).
Wanneer de PCR test voor toxoplasmose in het amnionvocht negatief is, bestaat de behandeling uit spiramycine gedurende de volledige zwangerschap (GRADE II-B).
Indien PCR bij amniocentese een positief resultaat geeft voor toxoplasmose zal een combinatietherapie worden opgestart van pyrimethamine, sulfadiazine en foliumzuur (GRADE II-B).
Argumenten voor en tegen de screening van zwangere vrouwen zijn geformuleerd. In de Belgische zorgcontext kan het nuttig zijn éénmalig te screenen voor of aan het begin van de zwangerschap (GRADE II-B).

Discussie

Uit de toetsing van de voorkennis en de peer review kwam naar boven dat de basiskennis betreffende toxoplasmose bij een zwangere eerder beperkt was. Dit maakt dat het zeker nuttig was de duodecim richtlijn Toxoplasmose te adapteren en de Belgische huisarts zo meer informatie te verschaffen betreffende toxoplasmose bij een zwangere.
Tijdens het literatuuronderzoek kwam naar boven dat er weinig evidentie te vinden is betreffende toxoplasmose. Er kan gesteld worden dat verder onderzoek hoe dan ook nodig is.
Tijdens de peer review werd de toepasbaarheid van de kernboodschappen geëvalueerd, dit bracht ook zeer nuttige informatie bij.

Inhoudsopgave

Inhoud

Abstract 1
Inleiding 1
Methodologie 1
Resultaten 1
Discussie 1
Inhoudsopgave 2
Inleiding 4
Onderzoeksmethode 4
Fase 1: screeningsfase 5
Stap 1: definiëren van klinische vragen 5
Stap 2: zoektocht relevante richtlijnen 6
Stap 3: screening gevonden richtlijnen 7
Stap 4: waardering geselecteerde richtlijnen 7
Stap 5: selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 17
Stap 6: nazicht door de leescommissie 19
Fase 2: adaptatiefase 19
Stap 7: eerste versie opmaken 19
Fase 3: implementatiefase 22
Stap 8: peer review 22
Stap 9: formuleren van een praktijkconsensus 26
Stap 10: finaal nazicht door de leescommissie 26
Geadapteerde aanbevelingen 27
Doelgroep 27
Patiëntenpopulatie 27
Klinische vragen 27
Kernboodschap betreffende behandeling 27
Kernboodschap betreffende screening 28
Basis voor de aanbeveling 28
Peer review process 29
Referenties 29
Lijst van auteurs en belangenvermengingen 29
Discussie 29
Dankwoord 30

Referenties 31
Bijlagen 31
Bijlage 1: matrix stap 4.3 (waardeer aanbevelingen op courantheid) 31
Bijlage 2: protocol ethische commissie 33
Bijlage 3: goedkeuring ethische commissie 38
Bijlage 4: informed consent 39
Bijlage 5: toetsing voorkennis 40
Bijlage 6: powerpoint presentatie 41
Bijlage 7: evaluatie kernboodschappen 43
Bijlage 8: steekkaart toxoplasmose 46

Inleiding

Anno 2017 is er in de geneeskunde zeer veel informatie voor handen. Enerzijds experience based via de ervaring van collega's maar anderzijds ook via wetenschappelijk onderzoek. Tegenwoordig is het belangrijk als arts evidence based te werken en moet er in het ruime aanbod aan informatie kritisch omgegaan worden met de verschillende bronnen met als doel evidence based te kunnen werken. Vaak wordt hierbij gebruik gemaakt van richtlijnen.

Sinds het jaar 2010 werd 'EBM Practice Net' opgericht op initiatief van het Riziv. Hierbij werken Belgische organisaties samen om evidence based medicine (EBM) aan te bieden via een elektronisch platform met als doel de Belgische arts, verpleegkundige of kinesitherapeut te ondersteunen. Bovendien werden sinds 2010 ook de 'EBM guidelines' vrijgegeven die door de Finse artsenvereniging Duodecim werden opgesteld. Deze Finse guidelines zijn tot op heden niet aangepast aan de Belgische context en werden vanaf 2012 stapsgewijs aangepast. In eerste instantie werden de richtlijnen kritisch nagekeken door een leescommissie van 'EBM Practice Net'. Indien een richtlijn een negatieve beoordeling krijgt, moet deze geadapteerd worden aan de Belgische context volgens een veralgemeende adaptatieprocedure.

In september 2015 startte ik mijn eerste jaar als huisarts in opleiding (HAIO). Bij deze master na master opleiding hoort tevens een masterproef waarbij ik ervoor gekozen heb een duodecim richtlijn te adapteren samen met een collega HAIO (Laura De Souter). Dit project sprak mij aan gezien ik graag evidence based werk en mij bijgevolg ook graag wetenschappelijk engageer. In de praktijk merk ik zelf dat richtlijnen een grote hulp zijn voor mij waardoor het me extra motiveerde om zelf een duodecim richtlijn onder de loep te nemen.
Vervolgens kregen we een lijst ter beschikking van de duodecim richtlijnen die volgens de leescommissie herzien dienden te worden. Wij kozen voor het onderwerp toxoplasmose.
Dit onderwerp sprak mij aan aangezien ik zeer geïnteresseerd ben in zwangerschappen waardoor het mij nuttig leek onderzoek te doen naar toxoplasmose bij zwangere vrouwen. Na wat initiële research merkte ik tevens dat er weinig evidentie over toxoplasmose te vinden is wat me extra motiveerde om de duodecim richtlijn te herzien en aan te passen aan de Belgische context.

Via de organisatoren van de adaptatieprocedure verkregen we een handboek (1) waarmee we de verschillende stappen konden doorlopen gedurende een traject van 2 jaar onder begeleiding van professionals en onder supervisie van de leescommissie. Het doel is de duodecim richtlijn toxoplasmose te adapteren aan de Belgische context en toepasbaar te maken voor Belgische (huis)artsen. Finaal zal deze richtlijn eveneens beschikbaar worden gesteld via 'EBM Practice Net'.

Onderzoeksmethode

Aan de hand van het handboek werden verschillende stappen doorlopen waarbij elke stap zorgvuldig genoteerd werd in de bijgeleverde matrix. Deze matrix is een excell-file die voornamelijk diende als werkinstrument. Na één jaar werd de matrix geëvalueerd door de leescommissie alvorens er naar de volgende stap kon overgegaan worden met name de implementatiefase in de praktijk. Tijdens deze fase werd nagegaan of de geadapteerde praktijkrichtlijnen toepasbaar zijn in de Belgische context. Tot slot is er een finale beoordeling van de geadapteerde praktijkrichtlijnen door de leescommissie. Deze evaluaties garanderen tevens de kwaliteit van de adaptatie.

Fase 1: screeningsfase

Deze fase bestaat uit 5 stappen:

- definiëren van de scope van de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd worden en bepalen van de PIPOH-elementen,
- ondernemen van een systematische zoektocht naar de relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM- informatie,
- screenen van de gevonden informatie,
- waarderen van gevonden richtlijnen,
- beslissen of de aanbeveling dient te worden geadapteerd.

Stap 1: definiëren van klinische vragen

Aan de hand van de duodecim richtlijn Toxoplamose (2) selecteerden we 4 concrete klinische vragen:

1) Wat is de symptomatologie van toxoplasmose?

2) Welke test is geïndiceerd voor de diagnostiek van toxoplasmose?

3) Welke medicamenteuze behandeling bij toxoplasmose bij zwangere vrouwen?

4) Is screening van zwangere vrouwen voor toxoplasmose zinvol?

In onderling overleg werden bovenstaande klinische vragen verdeeld onder mijn collega HAIO en mezelf waarbij ik ervoor koos om de laatste 2 vragen te behandelen.
Vervolgens stelde ik per vraag een PIPOH op met als doel gerichter research te doen naar bestaande evidentie aan de hand van zoektermen.

Geselecteerde klinische vraag 1 voor review: **Welke medicamenteuze behandeling bij toxoplasmose bij zwangere vrouwen?**		
PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Zwangere vrouwen met bevestigde toxoplasmose	Artikels geschreven voor het jaar 2010
Interventions	Antibioticum	
Professionals	Huisarts	Ziekenhuissetting
Outcomes	Genezing,duur genezing, symptomen doen dalen, complicaties vermijden,...	Foetale complicaties
Healtcare Setting	Huisartspraktijk	Ziekenhuissetting
Geselecteerde klinische vraag 2 voor review: **Is screening van zwangere vrouwen voor toxoplasmose nuttig?**		
PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Zwangere vrouwen	Artikels geschreven voor het jaar 2010
Interventions	Screening (1x)	Europa, België
Professionals	Huisarts	Ziekenhuissetting
Outcomes	Kosteneffectiviteit, incidentie doen dalen	
Healtcare Setting	Huisartspraktijk	Ziekenhuissetting

Stap 2: zoektocht relevante richtlijnen

In december 2016 werden volgende databanken doorzocht naar relevante richtlijnen:

- Guidelines International Network (*G-I-N, www.g-i-n.net)*
- National Guideline Clearinghouse (*www.guideline.gov)*
- NHS Evidence (*www.evidence.nhs.uk*)
- Trip Database (*www.tripdatabase.com*)
- Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (*KCE, www.kce.fgov.be*)
- Hoge Gezondheidsraad (*HGR-CSS, www.hgr-css.*be)
- Minerva (*www.minerva-ebm.be*)
- Farmaka (*www.farmaka.be*)
- Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (*RIZIV, www.riziv.fgov.be*)
- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (*BCFI, www.bcfi.be*)
- FOD Volksgezondheid (*www.health.belgium.be*)
- CEBAM (*www.cebam.be*)
- PUBMED (*www.ncbi.nlm.nih.gov*)

Volgende zoektermen werden gebruikt: toxoplasmosis, toxoplasmosis treatment, toxoplasmosis screening en toxoplasmose.

Er vond een ruwe selectie plaats op basis van abstract, jaar van publicatie (exclusie artikels geschreven voor het jaar 2010) en taal (Engels of Nederlands).

Finaal werden er 13 artikels weerhouden:

	Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	**Organisatie**	**Land**	**Publicatie-jaar**
Totaal:				
1	Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment.	AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality	Canada	2013
2	Genetic considerations for a woman's pre-conception evaluation. (guideline summary).	AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality	Canada	2011
3	Routine prenatal care. (guideline summary).	AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality	US	2012
4	Prenatal education for congenital toxoplasmosis.	Cochrane Library	Italië	2015
5	Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economic model.	NHS	UK	2011
6	Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap?	KCE	België	2015
7	Toxoplasmosis - Treatment	NHS	UK	2015
8	The UK NSC recommendation on Toxoplasmosis screening in pregnancy	UK NSC recommencations	UK	2011

	Andere EBM literatuur (meta-analyses, reviews,…)	Organisatie	Land	Publicatie-jaar
9	Zwangerschapsbegeleiding	Domus medica	België	2015
10	Preconceptiezorg	NHG	Nederland	2011
11	Toxoplasmosis and pregnancy	Canadian Family Physician	Canada	2014
12	Neglected parasitic infections in the United States: Toxoplasmosis	ASTMH	US	2014
13	Recommended management of toxoplasma gondii infection in pregnant women and their children.	National Institute of Public Health	Polen	2015

Stap 3: screening gevonden richtlijnen

Vervolgens vond een verdere selectie plaats waarbij uiteindelijk 3 artikels weerhouden werden:

- Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. (3)
- Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap? (4)
- Zwangerschapsbegeleiding (5)

De overige artikels werden niet verder opgenomen in het traject. Enerzijds omwille van het feit dat de artikels geen antwoorden boden op de klinische vragen en anderzijds omdat aan de hand van een snelle toetsing een lage graad van kwaliteit naar boven kwam (bijvoorbeeld: geen bronvermelding, geen GRADE systeem,...). Tevens selecteerde ik enkel systematic reviews.

Stap 4: waardering geselecteerde richtlijnen

In deze stap werd nagegaan of de geselecteerde richtlijnen nog courant, consistent en toepasbaar zijn.

Stap 4.1: evaluatie richtlijnen a.d.h.v. AGREE II

AGREE II is een meetsysteem om de methodologische kwaliteit van artikels te evalueren. Hierbij moet op 23 vragen een score worden toegekend tussen 1 (zeer oneens) en 7 (zeer eens). De verschillende domeinen die beoordeeld worden zijn:

1. Onderwerp en doel
2. Betrokkenheid van belanghebbenden
3. Methodologie
4. Helderheid en presentatie
5. Toepassing
6. Onafhankelijkheid van de opstellers

Nadien wordt een ‘algemeen oordeel’ geformuleerd betreffende de algemene kwaliteit van de richtlijn. In de handleiding van AGREE II worden alle domeinen nader toegelicht (6).

Aan de 3 geselecteerde artikels werd bijgevolg aan de hand van het AGREE II meetsysteem een algemene score toegekend door zowel mijn collega als mezelf. Indien deze score uiteenlopend was, vond een overleg plaats met nadien een consensus score.

Hieronder vindt u het algemene oordeel van het AGREE II proces voor de drie geselecteerde artikels:

1. Richtlijn titel: Paquet et al., Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening and treatment.

OVERALL ASSESSMENT	4	5	**REMARKS**
Strongly recommend		**X**	
Recommend (with provisos / alterations)	**X**		Goede klinische info en aanbevelingen over toxoplasmose tijdens de zwangerschap. Minder informatie terug te vinden over de methodiek van de totstandkoming van de richtlijn.
Would not recommend			
Unsure			

2. Richtlijn titel: Gyselaers et al., Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap?

OVERALL ASSESSMENT	6	6	**REMARKS**
Strongly recommend	**X**	**X**	Duidelijke aanbevelingen rond onderzoeken tijdens de zwangerschap.
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend			
Unsure			

3. Richtlijn titel: Dekker et al., Zwangerschapsbegeleiding.

OVERALL ASSESSMENT	6	6-7	**REMARKS**
Strongly recommend	**X**	**X**	
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend			
Unsure			

Stap 4.2: inventariseer de inhoud van de aanbevelingen

Vervolgens werd per klinische vraag de inhoud van de aanbeveling opgelijst in de matrix. Hierbij werd tevens de graad van aanbeveling en niveau van evidentie vermeld volgens de bronrichtlijn. Idealiter wordt hierbij gebruik gemaakt van een GRADE systeem.
Op deze manier konden de verschillende aanbevelingen per klinisch vraag naast elkaar worden gelegd met de daar bijhorende niveaus van bewijskracht. Dit schept een duidelijk overzicht waardoor verschillen gemakkelijk geïdentificeerd kunnen worden.

Hieronder vindt u een oplijsting per klinische vraag:

Klinische vraag: Welke medicamenteuze behandeling bij toxoplasmose bij zwangere vrouwen?

1. Duodecim richtlijn toxoplasmose 2013 (2)
    a. Toxoplasmosis during pregnancy should always be treated in specialized care setting.

       → geen graad van aanbeveling en niveau van evidentie vermeld

b. If PCR assay for Toxoplasma in the amniotic fluid tests negative, the treatment consists of azithromycin 500mg x 1 on 3 consecutive days. This is repeated during the following weeks at least 3 times.

→ geen graad van aanbeveling en niveau van evidentie vermeld

c. If the infection has spread into the uterus (PCR +), a triple treatment is introduced: sulphadiazine (3g/day), pyrimethamine (25mg/day) and folinic acid (5mg twide per week) in 3 weeks. Subsequently, azithromycin 500mg x 1 is given as 3-day courses during the following 3 weeks. These cycles are alternated until derlivery. The treatment prevents approximately 40-50% of infections.

→ geen graad van aanbeveling en niveau van evidentie vermeld

2. Richtlijn: Paquet et al., Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening and treatment. (3)

a. Each case involving a pregnant woman suspected of having an acute Toxoplasma gondii infection acquired during gestation should be discussed with an expert in the management of toxoplasmosis.

→ graad van aanbeveling: B

(='there is fair evidence to recommend the clinical preventive action')

→ niveau van evidentie: III

(='opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees')

b. If maternal infection has been confirmed but the fetus is not yet known to be infected, spiramycin should be offered for fetal prophylaxis (to prevent spread of argonisms across the placenta from mother to fetus).

→ graad van aanbeveling: B

(='there is fair evidence to recommend the clinical preventive action')

→ Niveau van evidentie: I

(='evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial')

c. A combination of pyrimethamine, sulfadiazine, and folinic acid should be offered as treatment for women in whom fetal infection has been confirmed or is highly suspected (usually by a positive amniotic fluid polymerase chain reaction).

→ graad van aanbeveling: B

(='there is fair evidence to recommend the clinical preventive action')

→ Niveau van evidentie: I

(='evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial')

3. Richtlijn: Gyselaers et al., Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap (4)

   a. Richtlijn geef enkel aanbeveling weer omtrent onderzoeken, niet omtrent de behandeling.
4. Richtlijn: Dekker et al., Zwangerschapsbegeleiding (5)
   a. Richtlijn geeft enkel aanbevelingen weer omtrent onderzoeken, niet omtrent de behandeling.

Klinische vraag: Is screening van zwangere vrouwen voor toxoplasmose zinvol?

1. Duodecim richtlijn toxoplasmose 2013 (2)
   a. Arguments for and against the screening of pregnant women have been voiced.
   → geen graad van aanbeveling en niveau van evidentie vermeld
2. Richtlijn: Paquet et al., Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening and treatment (3)
   a. Routine universal screening should not be performed for pregnant women at low risk.
   → graad van aanbeveling: E
   (='There is good evidence to recommend against the clinical preventive action')
   → niveau van evidentie: II-3
   (='Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as results of treatment with penicillin in the 1940^{s}) could also be included in this category')
3. Richtlijn: Gyselaers et al., Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap? (4)
   a. Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs om routinematig een serologisch onderzoek naar antistoffen voor toxoplasmose op verschillende tijdstippen in de zwangerschap aan te bevelen. Een eenmalig serologisch onderzoek voor of aan het begin van de zwangerschap kan nuttig zijn in de mate dat dit niet-immune vrouwen kan motiveren voor het nemen van preventieve maatregelen en immune vrouwen kan geruststellen.
   → graad van aanbeveling: zwak
   (='De gewenste effecten van een interventie wegen waarschijnlijk op tegen de ongewenste effecten (de interventie moet waarschijnlijk in de praktijk gebracht worden))
   → niveau van evidentie: zeer laag
   (opmerking: niveau van bewijskracht werd voor het onderdeel toxoplasmose niet verder toegelicht)

4. Richtlijn: Dekker et al., Zwangerschapsbegeleiding (5)
    a. Routinematige screening naar toxoplasmose wordt niet aangeraden.

    → graad van aanbeveling: I

    (= 'Wanneer de voordelen van een aanbeveling de nadelen of risico's duidelijk overtreffen, dan spreken we van een 'sterke' aanbeveling en wordt het cijfer 1 toegekend)

    → niveau van evidentie: B

    (= ' Afhankelijk van de kwaliteit van de onderbouwende studies krijgt de aanbeveling ook nog een letter A, B of C, waarbij A betekent dat de aanbeveling onderbouwd is met RCT's of overtuigende observationele studies. Grade C betekent dat er slechts een onderbouwing is met gewone observationele studies of case studies)

    b. Indien de immuunstatus voor toxoplasmose en rubella (IgG) gekend en positief zijn, dient deze test niet herhaald te worden bij de eerste bloedafname.

    → geen graad van aanbeveling en niveau van evidentie vermeld

    → wel score 'good practice point'

    (= 'Wanneer geen duidelijke evidentie voor een onderbouwing werd gevonden, of op basis van consensus werd beslist en de aanbeveling belangrijk werd gevonden, werd een GPP (Good Practice Point) toegekend)

    c. Screen naar toxoplasmose door IgG- en IgM-bepaling indien de immuunstatus nog niet gekend is.

    → geen graad van aanbeveling en niveau van evidentie vermeld

    → wel score 'good practice point'

    (= 'Wanneer geen duidelijke evidentie voor een onderbouwing werd gevonden, of op basis van consensus werd beslist en de aanbeveling belangrijk werd gevonden, werd een GPP (Good Practice Point) toegekend)

Stap 4.3: Waardering van de aanbeveling op courantheid

In deze volgende stap wordt de courantheid van de aanbeveling nagegaan. Hierbij is het publicatiejaar van belang om na te gaan of de richtlijn al dan niet gedateerd is. Om te beginnen werd gezocht of er een update rapport van de richtlijn bestaat. Zo niet werd verder gezocht via de cochrane en pubmed database of er nieuwere relevante evidentie werd gepubliceerd. Indien dit het geval zou zijn, zou dit mogelijks leiden tot een exclusie van de oorspronkelijk geselecteerde richtlijn.

Hieronder vindt u deze analyse van courantheid:

Klinische vraag: Welke medicamenteuze behandeling bij toxoplasmose bij zwangere vrouwen?

RICHTLIJN	IS ALLE BELANGRIJKE EVIDENCE GECITEERD?	ZO NIET, WELKE REFERENTIES MISSEN?
Duodecim richtlijn toxoplasmose 2013 (2)	De referentielijst van de duodecim richtlijn bevat artikels geschreven in de jaren 1986, 1989, 1994 en 2000.	• Cochrane review: Simona Di Mario et al., Prenatal education for congenital toxoplasmosis, 2015. (7) • Pubmed: Shahnaz Akhtar Chaudhry et al., Toxoplasmosis and pregnancy, Canadian Family Physician, 2014.(8) Bogumila Milewska-Bobula et al., Recommended managament of toxoplasma gondii infection in pregnant women and their children, Przegl Epidemiol, 2015.(9)
Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening and treatment (3)	• Cochrane review: Simona Di Mario et al., Prenatal education for congenital toxoplasmosis, 2015.(7) • Cochrane en Medline werden gebruikt om de guideline op te stellen	• Pubmed: Shahnaz Akhtar Chaudhry et al., Toxoplasmosis and pregnancy, Canadian Family Physician, 2014. (8) Bogumila Milewska-Bobula et al., Recommended managament of toxoplasma gondii infection in pregnant women and their children, Przegl Epidemiol, 2015. (9)
Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap? (4)	Het is niet het doel van de richtlijn om informatie te geven omtrent behandeling.	/
Zwangerschapsbegeleiding (5)	Het is niet het doel van de richtlijn om informatie te geven omtrent behandeling.	/

In bijlage 1 vindt u een beschrijving van niet opgenomen evidence. Maar er kan geconcludeerd worden dat in de niet opgenomen referenties dezelfde besluiten gevormd werden betreffende de behandeling van toxoplasmose bij zwangere vrouwen, bijgevolg werden de geselecteerde artikels niet verworpen.

Klinische vraag: Is screening van zwangere vrouwen voor toxoplasmose zinvol?

RICHTLIJN	IS ALLE BELANGRIJKE EVIDENCE GECITEERD?	ZO NIET, WELKE REFERENTIES MISSEN?
Duodecimrichtlijn toxoplasmose 2013 (2)	De referentielijst van de duodecim richtlijn bevat artikels geschreven in de jaren 1986, 1989, 1994 en 2000,	• Cochrane review: Simona Di Mario et al., Prenatal education for congenital toxoplasmosis, 2015. (7) • Pubmed: Shahnaz Akhtar Chaudhry et al., Toxoplasmosis and pregnancy, Canadian Family Physician, 2014. (8) • NICE guideline, Antenatal care, 2008. (10)

Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening and treatment (3)	• Cochrane review: Simona Di Mario et al., Prenatal education for congenital toxoplasmosis, 2015. (7) • Cochrane en Medline werd gebruikt om de guideline op te stellen	• Pubmed: Shahnaz Akhtar Chaudhry et al., Toxoplasmosis and pregnancy, Canadian Family Physician, 2014. (8) • NICE guideline, Antenatal care, 2008. (10)
Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap? (4)	• NICE guideline, Antenatal care, 2008.(10)	• Cochrane review: Simona Di Mario et al., Prenatal education for congenital toxoplasmosis, 2015. (7) • Pubmed: Shahnaz Akhtar Chaudhry et al., Toxoplasmosis and pregnancy, Canadian Family Physician, 2014. (8)
Zwangerschaps-begeleiding (5)	'Routinematige screening naar toxoplasmose wordt niet aangeraden. Deze aanbeveling is gebaseerd op de NICE-richtlijn, die geen screening aanbeveelt en zich voornamelijk baseert op observationele studies en een Cochrane systematische review. In verband met de Belgische context werd het KCE-rapport ook geraadpleegd.' (5)	• Cochrane review: Simona Di Mario et al., Prenatal education for congenital toxoplasmosis, 2015. (7) • Pubmed: Shahnaz Akhtar Chaudhry et al., Toxoplasmosis and pregnancy, Canadian Family Physician, 2014. (8)

Betreffende deze tabel kan ook meer informatie teruggevonden worden in bijlage 1. Ook hierbij kan geconcludeerd worden dat de niet opgenomen artikels eveneens voor-en tegenargumenten formuleren voor screening en bijgevolg de geselecteerde artikels behouden kunnen worden.

Stap 4.4: Waardering van de aanbeveling op samenhang

Vervolgens werden de aanbevelingen beoordeeld op samenhang aan de hand van 3 vragen: ten eerste een nazicht van de zoekstrategie en focus van de klinische vragen, ten tweede een beoordeling van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de manier waarop de auteurs deze evidentie hebben samengevat en geïnterpreteerd, tot slot een evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbevelingen.
Hieronder vindt u de analyse van de samenhang per klinische vraag:

Klinische vraag: Welke medicamenteuze behandeling bij toxoplasmose bij zwangere vrouwen?

1. Richtlijn: Duodecim richtlijn toxoplasmose 2013 (2)
    a. Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?

       Zoekstrategie is niet expliciet beschreven. Er werd gezocht via Cochrane, internet en literatuur.
    b. Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en de interpretatie en samenvatting van de auteurs?

De aanbevelingen omtrent behandeling zijn niet terug te vinden in de referentie lijst. Bijgevolg kan de consistentie niet geëvalueerd worden.

c. Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de geformuleerde aanbeveling?

De aanbevelingen omtrent behandeling zijn niet terug te vinden in de referentie lijst. Ook deze consistentie kan bijgevolg niet geëvalueerd worden.

2. Richtlijn: Paquet et al., Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening and treatment (3)
    a. Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?

    Er werd gezocht in de cochrane library en via medline naar artikels gepubliceerd tussen de jaren 1990 en 2003. Enkel Engelstalige artikels werden weerhouden en de zoektermen *toxoplasmosis* en *pregnancy* werden gebruikt. Dit komt overeen met de klinische vraag.

    b. Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en de interpretatie en samenvatting van de auteurs?

    Er is over het algemeen een goede consistentie tussen de geselecteerde evidentie en de interpretatie van de auteurs. Eén bemerking: in het artikel van Montoya et al., (11) staat de behandeling duidelijk beschreven, doch er wordt vermeld dat er onduidelijkheid heerst over het nut van spiramycine ter preventie van verticale transmissie, dit wordt niet vermeld in het artikel van Paquet et al (3). Er wordt tevens vermeld dat het soms nuttiger is om zwangere vrouwen (> 18 weken zwangerschapsduur) met een vermoeden van toxoplasmose infectie volledig te behandelen met pyrimethamine, sulfadiazine en foliumzuur omdat vanaf 18 weken het transmissierisico hoger ligt.

    c. Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de geformuleerde aanbeveling?

    De aanbevelingen zijn een goede weerspiegeling van de samenvatting van de evidence. In het subonderwerp behandeling wordt namelijk eerst uitgebreid algemene informatie gegeven waarna de kernboodschappen aan bod komen.

3. Richtlijn: Gyselaers et al., Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap? (4)
    a. Aangezien de richtlijn geen informatie verschaft over de behandeling, kan de samenhang niet verder beoordeeld worden.

4. Richtlijn: Dekker et al., Zwangerschapsbegeleiding (5)
    a. Aangezien de richtlijn geen informatie verschaft over de behandeling, kan de samenhang niet verder beoordeeld worden.

Er heerst een goede samenhang in de verschillende studies. De studie van Paquet et al.,(3) toonde tevens een evidentietabel om een idee te krijgen op basis van wat voor studies de aanbevelingen werden geformuleerd.

Klinische vraag: Is screening van zwangere vrouwen voor toxoplasmose zinvol?

1. Richtlijn: Duodecim richtlijn toxoplasmose 2013 (2)
    a. Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?
    Zoekstrategie is niet expliciet beschreven. Er werd gezocht via Cochrane, internet en literatuur.
    b. Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en de interpretatie en samenvatting van de auteurs?
    Over het algemeen is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en de interpretatie in de richtlijn namelijk dat er onenigheid heerst rond screening.
    c. Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de geformuleerde aanbeveling?
    Er is consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de aanbeveling, doch er wordt weinig extra informatie gegeven.
2. Richtlijn: Paquet et al., Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening and treatment (3)
    a. Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?
    Er werd gezocht in de cochrane library en via medline naar artikels gepubliceerd tussen de jaren 1990 en 2003. Enkel Engelstalige artikels werden weerhouden en de zoektermen *toxoplasmosis* en *pregnancy* werden gebruikt. Dit komt overeen met de klinische vraag.
    b. Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en de interpretatie en samenvatting van de auteurs?
    Over het algemeen is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en de interpretatie in de richtlijn. Volgens de richtlijn van Montoya et al.,(11) is het optimaal om meermaals te screenen naar toxoplasmose bij niet-immune vrouwen tijdens de zwangerschap. Er wordt anderzijds vermeld dat hierbij wel rekening moet gehouden worden met de kosteneffectiviteit, de lage incidentie, de impact van de behandeling,… Paquet et al.,(3) besluit dat screening niet is aanbevolen.
    c. Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de geformuleerde aanbeveling?
    Onder de subtitel preventie in het artikel wordt eerst de nodige informatie weergegeven en nadien de kernboodschappen beschreven. De aanbevelingen zijn bijgevolg een goede weerspiegeling van de samenvatting van de evidence.

3. Richtlijn: Gyselaers et al., Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap? (4)
    a. Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?
       Voor elke onderzoeksvraag werd gebruikt gemaakt van medline, embase en de cochrane library. Indien een onderzoeksvraag reeds geformuleerd werd in de vorige KCE aanbeveling, werd deze geadapteerd volgens de ADAPTE-methode.
    b. Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en de interpretatie en samenvatting van de auteurs?
       De gegeven informatie in de bronrichtlijnen komt overeen met de beschreven gegevens in de KCE richtlijn.
    c. Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de geformuleerde aanbeveling?
       De samenvatting van de evidence luidt dat screening niet wordt aanbevolen. KCE vermeldt dit eveneens in zijn aanbeveling maar voegt eraan toe dat een éénmalig serologisch onderzoek nuttig kan zijn om niet-immune vrouwen te motiveren preventieve maatregelen toe te passen en om immune vrouwen te kunnen geruststellen. De graad van aanbeveling en niveau van bewijskracht is hierbij wel respectievelijk zwak en zeer laag aangezien omtrent het nut van een éénmalige screening weinig evidentie is.
4. Richtlijn: Dekker et al., Zwangerschapsbegeleiding (5)
    a. Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?
       In de richtlijn is terug te vinden dat er algemeen werd gewerkt met een ADAPTE-procedure. Eerst werden de klinische vragen gedefinieerd waarna richtlijnen gezocht en gescreend werden. Nadien vond een selectie van richtlijnen plaats ter adaptatie.
    b. Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en de interpretatie en samenvatting van de auteurs?
       Er werd per klinische vraag nagekeken of de evidentie van de aanbevelingen en de kernboodschappen consistent waren. Nadien werden de evidentieniveaus en een GRADE bepaald. Tevens werd gecontroleerd of er consistentie is in zoekstrategie en interpretatie van de evidentie. Tot slot zocht men nieuwe literatuur in verband met de courantheid.
    c. Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de geformuleerde aanbeveling?
       Er gebeurt steeds een aanbeveling in combinatie met toelichting. Hierbij is er een goede consistentie tussen de toelichting in de aanbeveling.

Stap 4.5: Waardering van de aanbeveling op toepasbaarheid

In deze stap werd nagegaan of de aanbevelingen wel toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext.

De richtlijn van Paquet et al.,(3) is een Canadese richtlijn maar is over het algemeen zeker toepasbaar in de Belgische context. Enige bemerking luidt dat sulfadiazine in de eerste lijn niet beschikbaar is en bijgevolg magistraal gemaakt dient te worden.

De overige richtlijnen zijn Belgische richtlijnen en zeker toepasbaar in de Belgische context.

Stap 5: selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Tijdens deze cruciale stap werd nagegaan of de oorspronkelijke aanbevelingen uit de duodecim richtlijn dienen geadapteerd worden of niet. Deze beslissing werd genomen op basis van bovenstaande evaluaties waarbij de geselecteerde richtlijnen zowel onderling als met klinische ervaring vergeleken werden.

Klinische vraag: Welke medicamenteuze behandeling bij toxoplasmose bij zwangere vrouwen?

1) Toxoplasmose tijdens de zwangerschap moet altijd worden behandeld in een gespecialiseerde zorgsetting. (2)
    a. Deze aanbeveling was in overeenstemming met de gevonden literatuur en werd bijgevolg niet geadapteerd
2) Wanneer de PCR test voor toxoplasmose in het amnionvocht negatief is, bestaat de behandeling uit azithromycine 500 mg x 1 gedurende 3 dagen. Dit wordt minstens 3 keer herhaald tijdens de volgende weken. (2)
    a. Deze aanbeveling was niet in overeenstemming met de gevonden literatuur. Bijgevolg werd de aanbeveling geadapteerd.
    b. Bronnen van adaptatie:
        i. Paquet et al (3): If maternal infection has been confirmed but the fetus is not yet known to be infected, spiramycin should be offered for fetal prophylaxis (to prevent spread of organisms across the placenta from mother to fetus). (I-B) (Toelichting in tekst richtlijn: If maternal infection has occurred but the fetus is not infected, spiramycin is used for fetal prophylaxis (to prevent spread of organisms across the placenta from mother to fetus). Spiramycin is a macrolide antibiotic that is concentrated in but does not readily cross the placenta, and therefore is not reliable for treatment of fetal infection. Use is aimed at preventing vertical transmission of the parasite to the fetus, and it is indicated only before fetal infection. Its use during pregnancy has been recommended by many investigators in Europe and North America. It is given at a dose of 1 g (3 million U) orally every 8 hours. It will be prescribed for the duration of the pregnancy if the amniotic fluid polymerase chain reaction is reported negative for T. gondii.)
        ii. Shahnaz Akhtar Chaudhry et al (8): In case of maternal infection without fetal infection, spiramycin is the drug of choice to prevent vertical transmission. Spiramycin is a macrolide antibiotic that cannot cross the placenta but remains concentrated in it. According to the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada guidelines, it is prescribed at a dosage of 1 g orally every 8 hours for the duration of pregnancy if amniotic fluid polymerase chain reaction analysis results are negative for T gondii.

iii. Bogumila Milewska-Bobula et al (9): Until the week 18-21 week of pregnancy (until the time of amniocentesis), or until the end of pregnancy, provided no infection of foetus was determined: spiramycin (rovamycine) of 9 mln. IU per day in 3 divided doses. Remark! Spiramycin reduces the risk of protozoan transmission from mother to foetus, but it does not penetrate into placental barrier; it is used as chemoprophylaxis.

c. Er kan geconcludeerd worden dat indien er geen foetale besmetting is, gestart kan worden met een macrolide gedurende de gehele zwangerschap.
Er werd beslist een nieuwe aanbeveling te formuleren op basis van de richtlijn geschreven door Paquet et al.,(3) dewelke een sterke AGREE II score toonde bij de evaluatie.

d. Nieuwe kernboodschap na adaptatie:
Wanneer de PCR test voor toxoplasmose in het amnionvocht negatief is, bestaat de behandeling uit spiramycine gedurende de volledige zwangerschap.

3) Wanneer de infectie zich uitgebreid heeft naar de uterus (PCR +), zal een tripeltherapie worden ingesteld: sulfadiazine (3 g/dag), pyrimethamine (25 mg/dag) en foliumzuur (5 mg 2x/week) gedurende 3 weken. Vervolgens wordt de volgende 3 weken azithromycine gegeven 500 mg x 1, gedurende 3 dagen. Deze cycli worden afwisselend gegeven tot aan de bevalling. (2)

a. Deze aanbeveling was niet in overeenstemming met de gevonden literatuur. Bijgevolg werd de aanbeveling geadapteerd.

b. Bronnen van adaptatie:

i. Paquet et al (3): A combination of pyrimethamine, sulfadiazine, and folinic acid should be offered as treatment for women in whom fetal infection has been confirmed or is highly suspected (usually by a positive amniotic fluid polymerase chain reaction). (I-B) (Toelichting in tekst richtlijn: If fetal infection has been confirmed or is highly suspected, pyrimethamine and sulfadiazine are used for treatment. Pyrimethamine is a folic acid antagonist that acts synergistically with sulfonamides. This drug should not be used in the first trimester because it is potentially teratogenic. It produces a reversible, doserelated depression of the bone marrow and therefore must be combined with folinic acid. The combination of pyrimethamine and sulfadiazine results in a significant decrease in disease severity.)

ii. Shahnaz Akhtar Chaudhry et al (8): Pyrimethamine and sulfadiazine are administered in cases of confirmed fetal infection, but not in cases of suspected infection, especially in the first trimester, owing to potential teratogenicity and bone marrow toxicity to both mother and fetus. Both prenatal and postanatal treatment have shown evidence of reducing the risk and severity of long-term symptoms. However, even after treatment has been discontinued, clinical and ophtalmologic examinations should be performed regularly for several years to screen for any sequelae that might arise.

iii. Bogumila Milewska-Bobula et al (9): Once the infection is identified in foetus, based on amniotic fluid examination by PCR, it is recommended to apply: pyrimethamine: loading dose of 50 mg every 12 hours for 2 days; since day 3 - 50 mg once a day, until the end of pregnancy, with sulfadiazine: 3.0 g per day in 2 divided doses, until the end of pregnancy. c. Folinic acid 5-20 mg on a daily basis until the end of pregnancy. In the time of treatment with

pyrimethamine, it is required to perform complete blood count, hepatic and renal function panel and urinalysis every 7-10 days, or less frequently, provided normal parameters were determined earlier. In case of treatment with sulfonamides, adequate hydration of patient is required.

c. Men kan besluiten dat de behandeling bestaat uit een tripeltherapie bestaande uit sulfadiazine, pyrimethamine en foliumzuur. Omtrent de dosering heerst onduidelijkheid. Er werd beslist een nieuwe aanbeveling te formuleren op basis van de richtlijn geschreven door Paquet et al.,(3) dewelke een sterke AGREE II score toonde bij de evaluatie.
d. Nieuwe kernboodschap na adaptatie:
Indien PCR bij amniocentese een positief resultaat geeft voor toxoplasmose zal een combinatietherapie worden opgestart van pyrimethamine, sulfadiazine en foliumzuur.

Klinische vraag: Is screening van zwangere vrouwen voor toxoplasmose zinvol?

1) Argumenten voor en tegen de screening van zwangere vrouwen zijn geformuleerd. (2)
    a. Deze aanbeveling was in overeenstemming met de gevonden literatuur en werd bijgevolg niet geadapteerd

Stap 6: nazicht door de leescommissie

Eind juni 2016 werd de volledige matrix doorgestuurd naar de leescommissie van 'EBM Practice Net'. Hiervoor werden zowel de matrix van mijn collega HAIO als mijn matrix samengevoegd ter evaluatie.

In september 2016 werd de beoordeling van de leescommissie aan ons bekend gemaakt met onderstaand het eindoordeel.

Eindoordeel	Ja/nee?	Feedback voor haio
De haio heeft stappen 1 tot en met 4.5. goed doorlopen en is geslaagd	ja	Prima gewerkt - ik ben benieuwd naar jullie implementatiestrategieen!

In december 2016 werd vervolgens een aanvraag ingediend bij de ethische commissie voor het verdere verloop van de adaptatie (bijlage 2). Deze aanvraag werd op 09/01/2017 goedgekeurd (bijlage 3).

Fase 2: adaptatiefase

Stap 7: eerste versie opmaken

De volgende stap bestaat uit het opmaken van een eerste versie waarbij de oorspronkelijke aanbevelingen uit de duodecim richtlijn ofwel behouden werden ofwel geadapteerd werden als dezen sterk afweken van de gevonden literatuur weerhouden in de matrix. De kernboodschappen kregen tevens een GRADE toegekend volgens onderstaande indeling, overgenomen uit het handboek (1):

Graden van aanbeveling		Voordelen versus nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1 A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
1 B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	
1 C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere bewijskracht beschikbaar komt *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
2 A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*
2 B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	
2 C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*

Klinische vraag: Welke medicamenteuze behandeling bij toxoplasmose bij zwangere vrouwen?

Kernboodschappen

1) Toxoplasmose tijdens de zwangerschap moet altijd worden behandeld in een gespecialiseerde zorgsetting. (GRADE I-C)

2) Wanneer de PCR test voor toxoplasmose in het amnionvocht negatief is, bestaat de behandeling uit spiramycine gedurende de volledige zwangerschap. (GRADE II-B)

3) Indien PCR bij amniocentese een positief resultaat geeft voor toxoplasmose zal een combinatietherapie worden opgestart van pyrimethamine, sulfadiazine en foliumzuur. (GRADE II-B)

Toelichting

Indien een zwangere vrouw toxoplasmose krijgt tijdens de zwangerschap is het aangewezen tweede lijn artsen te betrekken om het verdere beleid te bepalen (3). Het is bijgevolg nuttig een goed contact te creëren tussen eerste en tweede lijn om multidisciplinair en patiëntgericht te kunnen werken. Omtrent de behandeling van toxoplasmose is er tot op heden weinig evidentie beschikbaar. Er kan

bijgevolg ook niet gegarandeerd worden dat behandeling een foetale transmissie of de ernst van foetale toxoplasmose kan beïnvloeden. Het gebrek aan bewijs omtrent de effectiviteit van de behandeling en de bijwerkingen moeten bijgevolg steeds met de moeder besproken worden.

Om te beginnen is het belangrijk uit te maken via PCR op het amnionvocht of de foetus al dan niet besmet is.
Indien er geen foetale besmetting heeft plaatsgevonden, kan spiramycine gestart worden ter preventie van verticale transmissie naar de foetus. Het is aangewezen 3x1g per dag toe te dienen tot het einde van de zwangerschap (3).

De behandeling bij een zwangere vrouw met een positief resultaat op amniocentese is onduidelijk. Tot op heden is er te weinig onderzoek verricht naar dergelijke behandeling om een eenduidige therapie te kunnen formuleren. Enerzijds omwille van de lage incidentie van toxoplasmose en anderzijds omwille van het ethische aspect om hiernaar onderzoek te verrichten.
Momenteel is de combinatie van sulfadiazine, pyrimethamine en foliumzuur het best bestudeerd (3). Pyrimethamine mag niet toegediend worden tijdens het eerste trimester wegens mogelijke teratogene effecten. Bovendien moet steeds foliumzuur geassocieerd worden om het risico op beenmergdepressie te verminderen.

Klinische vraag: Is screening van zwangere vrouwen voor toxoplasmose zinvol?

Kernboodschap

1) Argumenten voor en tegen de screening van zwangere vrouwen zijn geformuleerd. (GRADE II-B)

Toelichting

Omtrent de screening naar toxoplasmose bij zwangere vrouwen is men eveneens niet éénduidig. Als mogelijke tegenargumenten weerhouden we: de lage incidentie van toxoplasmose waarbij de vraag rijst of screening wel kosteneffectief is, ten tweede kan men met de serologische testen niet met zekerheid het ogenblik van besmetting bepalen, vervolgens kan de screening een vals positief resultaat geven waarbij overgegaan wordt tot een amniocentese wat risico's inhoudt voor de foetus, en tot slot heerst er onduidelijkheid omtrent de effectiviteit van de behandeling (3,4,5).

In de Belgische zorgcontext kan het nuttig zijn een éénmalig serologisch onderzoek te verrichten naar toxoplasmose voor of aan het begin van de zwangerschap. Op die manier kunnen immune vrouwen gerust gesteld worden en kunnen niet-immune vrouwen extra gemotiveerd worden om preventieve maatregelen toe te passen (4,5).

Aangezien preventie gebaseerd is op goede hand-en voedselhygiëne, is het aangewezen volgende preventieve maatregelen te verschaffen aan alle zwangere vrouwen (2):

- Eet enkel vlees als het goed gaar is.
- Was keukengerei en uw handen na het hanteren van rauw vlees.
- Was of schil bij voorkeur groenten en fruit.
- Laat anderen de kattenbak leeg maken of als je het zelf doet, draag handschoenen en was daarna de handen.
- Was de handen na het tuinieren of na het spelen in een zandbak voor kinderen.

Het is niet bewezen of dergelijke maatregelen het aantal gevallen van seroconversie doet dalen maar gezien deze preventieve maatregelen goed hanteerbaar, vrij gemakkelijk en kosteloos zijn, werd

beslist dat de voordelen hoger liggen dan de nadelen (4). Het kan nuttig zijn hiervoor een patiënten folder te voorzien.

Fase 3: implementatiefase

Stap 8: peer review

In de periode januari 2017 tot en met maart 2017 werd de geadapteerde duodecim richtlijn voorgelegd aan de doelgroep, met name verschillende huisartsen. Hierbij werd geopteerd om de richtlijnen voor te stellen aan HAIO's in 2 seminariegroepen, een LOK groep (lokale kwaliteitsgroep) en de 2 opleidingspraktijken. Het doel is na te gaan of de geadapteerde richtlijnen toepasbaar zijn in de Belgische context en om eventuele bemerkingen mee op te nemen in de toelichting.

Hieronder vindt u extra informatie betreffende de verschillende groepen alwaar de richtlijnen werden besproken:

- 2 seminariegroepen:
    - 15 HAIO's + 2 STACO's (stage coördinator)
    - 2 eerste jaar HAIO's + 13 tweede jaars HAIO's
- 2 opleidingspraktijken
    - 2 praktijkopleiders + 2 collegae huisarts
- 1 LOK vergadering
    - 7 aanwezigen inclusief mezelf, mijn PO en collega huisarts
    - Conclusie: 4 extra huisartsen

Er werd een vast stramien gebruikt ter presentatie van de geadapteerde duodecim richtlijnen. Ten eerste werd een informed consent ingevuld door elke deelnemer waarbij de toestemming werd gegeven om deel te nemen aan het onderzoek (bijlage 4). Nadien werd een toetsing ter voorkennis afgenomen bestaande uit 4 multiple choice vragen (bijlage 5). Op die manier kregen we een idee omtrent de algemene basiskennis van huisartsen over toxoplasmose. Ten derde werd een powerpoint gepresenteerd met uitleg omtrent het verloop van de duodecim adaptatie en de geadapteerde kernboodschappen (bijlage 6). Tot slot werd aan elke deelnemer gevraagd om de kernboodschappen te evalueren op toepasbaarheid aan de hand van de Likert schaal (bijlage 7). Deze schaal wordt standaard gebruikt om moeilijk te kwantificeren gegevens toch te kunnen objectiveren (12). Zo kregen we een idee of onze kernboodschappen haalbaar zijn voor de Belgische huisarts en werden kritische opmerkingen geformuleerd.

Onderstaand vindt u de analyses en opmerkingen per klinische vraag:

Seminariegroepen

1. Resultaten toetsing voorkennis:

VRAAG		**Juist**	**Fout**
Behandeling			
	Antwoord C	6	11
	Antwoord H	8	9
Screening		14	3

a. Klinische vraag betreffende behandeling:
De medicamenteuze behandeling van toxoplasmose bij zwangere vrouwen is bij navraag in de seminariegroepen minder gekend. Dit gegeven is niet onverwacht

gezien het weinig voorkomen van toxoplasmose en gezien het feit dat de behandeling meer opgestart wordt door de gynaecoloog.

b. Klinische vraag betreffende screening:
Het merendeel van de leden van de seminariegroepen test éénmalig naar toxoplasmose in het begin van de zwangerschap. Sommigen hebben fout geantwoord omdat er onduidelijkheid heerst betreffende de richtlijnen en de praktijk. Er is algemeen geweten dat de evidentie betreffende screening schaars is.

2. Analyse kernboodschappen volgens Likert schaal:

	Blanco	**Zeker niet toepasbaar**	**Niet toepasbaar**	**Neutraal**	**Toepasbaar**	**Sterk toepasbaar**
Behandeling				3 (17.6%)	5 (29.4%)	9 (52.9%)
Screening			3 (17.7%)	11 (64.7%)	3 (17.7%)	

a. Kernboodschap betreffende behandeling:
Opmerkingen die aan bod kwam: ten eerste vond men de toepasbaarheid moeilijk te beoordelen gezien de behandeling in tweede lijn gebeurt. Echter, men vond de kernboodschap wel nuttig en concreet om als huisarts de algemene richtlijnen omtrent behandeling van toxoplasmose bij de zwangere te weten; er was geen nood aan een concreter behandelingsschema met o.a. dosering. Verder waren er vragen betreffende de bijwerkingen van de behandelingen aangezien de huisarts hiermee wel in aanraking komt. De bijwerkingen zullen dan ook extra worden besproken in de toelichting (13). Ten derde werd een vraag gesteld naar slaagpercentage van de behandeling. Helaas zijn hier geen studies naar gedaan gezien het ethische aspect. De doeltreffendheid van de behandeling kan dan ook niet met 100% gegarandeerd worden. Tot slot kwam de vraag of er tijdens de behandelfase bloedonderzoeken dienen te gebeuren. De richtlijnen vermelden geen extra bloedonderzoeken betreffende verdere opvolging van toxoplasmose antilichamen. Twee richtlijnen vermelden dat bij toediening van pyrimethamine regelmatig een bloedcontrole moet gebeuren met analyse van rode bloedcellen, witte bloedcellen, bloedplaatjes, leverfunctie en nierfunctie (9,11).

b. Kernboodschap betreffende screening:
Deze kernboodschap scoort matig betreffende toepasbaarheid.
In beide seminariegroepen kwamen volgende opmerkingen naar boven: ten eerste geeft de kernboodschap geen duidelijk advies omtrent de screening en zou het nuttiger zijn de kernboodschap aan te passen naar ‘Er zijn argumenten voor en tegen screening. In de Belgische zorgcontext kan het nuttig zijn éénmalig te screenen voor of aan het begin van de zwangerschap’. Ten tweede zou het interessant zijn als de voor-en nadelen van screening opgenomen worden opdat de huisarts zelf kritisch kan reflecteren over screening en een standpunt kan innemen. Verder werd ook het advies gegeven de preventieve maatregelen op te lijsten. Zowel de voor- en nadelen van screening als de preventieve maatregelen werden reeds neergeschreven in de toelichting. Tot slot werd de vraag gesteld hoe vaak screening tijdens de zwangerschap nodig is. Een éénmalige screening wordt aangeraden om immune vrouwen gerust te stellen en niet-immune vrouwen extra te motiveren om preventieve maatregelen toe te passen. Meermaals screenen naar toxoplasmose bij een normale zwangerschap heeft geen bijkomend voordeel.
Bij navraag hoe de leden van de seminariegroepen in de praktijk omgaan met

toxoplasmose screening is de consensus dat iedereen een éénmalige screening doet bij het begin van de zwangerschap en ongeacht de uitslag reeds informatie geeft betreffende preventieve maatregelen.

Opleidingspraktijken

1. Resultaat toetsing voorkennis:

VRAAG		**Juist**	**Fout**
Behandeling			
	Antwoord C	0	4
	Antwoord H	0	4
Screening		4	0

   a. Klinische vraag betreffende behandeling:
   Ook in de opleidingspraktijken is er een eerder beperkte voorkennis betreffende de behandeling van toxoplasmose.
   b. Klinische vraag betreffende screening:
   Er wordt een éénmalige screening gedaan in het begin van de zwangerschap, bijgevolg werd deze vraag correct beantwoord.

2. Analyse kernboodschappen Likert schaal:

	Blanco	**Zeker niet toepasbaar**	**Niet toepasbaar**	**Neutraal**	**Toepasbaar**	**Sterk toepasbaar**
Behandeling				1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)
Screening			1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	

   a. Kernboodschap betreffende behandeling:
   In de opleidingspraktijk scoort deze kernboodschap hoog. 75% vindt de kernboodschap toepasbaar tot sterk toepasbaar.
   Enige bemerkingen die aan bod kwam: ondanks het feit dat de behandeling in tweede lijn wordt gestart, wordt het toch nuttig ervaren om als huisarts basiskennis te hebben betreffende de behandeling. Tevens kwam de opmerking of het nuttig zou zijn bij elke zwangere vrouw met positieve toxoplasmose titer de combinatietherapie op te starten i.p.v. via amniocentese de besmetting van de foetus aan te tonen of uit te sluiten, op die manier zou een invasief onderzoek vermeden kunnen worden. Deze mogelijkheid werd eveneens niet onderzocht maar gezien de bijwerkingen van de combinatietherapie is het veiliger een foetale besmetting eerst aan of uit te sluiten.
   b. Kernboodschap betreffende screening:
   Ook hier scoort de kernboodschap matig. Dit om dezelfde reden als bij de seminariegroepen namelijk dat de kernboodschap te weinig concrete informatie weergeeft.

LOK-vergadering

1. Resultaat toetsing voorkennis:

VRAAG		Juist	Fout
Behandeling			
	Antwoord C	2	2
	Antwoord H	1	3
Screening		3	1

a. Klinische vraag betreffende behandeling:
   Tijdens de LOK-vergadering werd tevens duidelijk dat de behandeling van toxoplasmose bij zwangere vrouwen niet direct hoort bij de basiskennis van een huisarts.
b. Klinische vraag betreffende screening:
   Ook hier werd een goede score behaald betreffende de screening naar toxoplasmose bij zwangere vrouwen.

2. Analyse kernboodschappen Likert schaal:

	Blanco	**Zeker niet toepasbaar**	**Niet toepasbaar**	**Neutraal**	**Toepasbaar**	**Sterk toepasbaar**
Behandeling					3 (75%)	1 (25%)
Screening				4 (100%)		

a. Kernboodschap betreffende behandeling:
   De kernboodschap wordt voor 75% als toepasbaar beschouwd. Men vindt het goed dat de behandeling informatief wordt medegedeeld. Eén arts vroeg verduidelijk betreffende de verschillende GRADE categorieën.
b. Kernboodschap betreffende screening:
   Opnieuw scoort deze aanbeveling neutraal qua toepasbaarheid. Tevens om dezelfde reden namelijk dat de kernboodschap als onduidelijk en weinig informatief wordt beschouwd.

Conclusie

In onderstaande overzichtstabel worden de resultaten van de voorkennis en de toepasbaarheid van de kernboodschappen per ondervraagde groep gebundeld. In totaal bestond de onderzoeksgroep bijgevolg uit 25 leden.

Voorkennis

VRAAG		**Juist**	**Fout**
Behandeling			
	Antwoord C	8 (32%)	17 (68%)
	Antwoord H	9 (36%)	16 (64%)
Screening		21 (84%)	4 (26%)

Kernboodschappen

	Blanco	**Zeker niet toepasbaar**	**Niet toepasbaar**	**Neutraal**	**Toepasbaar**	**Sterk toepasbaar**
Behandeling				4 (16%)	9 (36%)	12 (48%)
Screening			4 (16%)	17 (68%)	4 (16%)	

Men kan concluderen dat bij ongeveer 2/3 van de ondervraagde huisartsen er een beperkte basiskennis was betreffende de behandeling van toxoplasmose bij zwangere vrouwen. Bijgevolg is extra informatie hieromtrent nuttig en werd tevens de geformuleerde kernboodschap rond behandeling voor 84% van de ondervraagde huisartsen als toepasbaar tot zeer toepasbaar beschouwd.
Tot slot kan besloten worden dat 84% van de ondervraagde artsen een goede basiskennis heeft

betreft het screenen naar toxoplasmose tijdens de zwangerschap. Echter, 68% van de ondervraagde huisartsen vindt de geformuleerde kernboodschap 'neutraal' scoren met betrekking tot de toepasbaarheid in de Belgische context. Het feit dat deze kernboodschap weinig toepasbaar wordt beoordeeld en gezien de feedback bij de ondervraagde huisartsen dat het nuttiger zou zijn de kernboodschap concreter te maken, werd beslist de oorspronkelijke kernboodschap van de duodecim richtlijn toch nog te adapteren op basis van peer review. De geadapteerde kernboodschap luidt:

Argumenten voor en tegen de screening van zwangere vrouwen zijn geformuleerd. In de Belgische zorgcontext kan het nuttig zijn éénmalig te screenen voor of aan het begin van de zwangerschap. (GRADE II-B)

Aangezien de gevonden literatuur tijdens de onderzoeksfase deze opinie ook ondersteund, werd de GRADE niet aangepast na adaptatie.

Stap 9: formuleren van een praktijkconsensus

Aan de hand van de feedback van de peer review leek het ons nuttig een steekkaart op te stellen voor huisartsen betreffende toxoplasmose bij de zwangere (bijlage 8). Deze steekkaart zou in het Elektronisch Medisch Dossier (EMD) opgenomen kunnen worden en gekoppeld worden aan een ICPC thesaurus. Mogelijke coderingen zijn:

- Maternale toxoplasmose met manifeste toxoplasmose bij zuigeling
  (ICPC: A94, ICD: P37.1)
- Risicozwangerschap door foetale schade bij maternale toxoplasmose
  (ICPC: W84, ICD: O35.8)
- Toxoplasmose
  (ICPC: A78, ICD: B58.9)
- Toxoplasmose met vermoeden schade aan foetus en invloed op zwangerschapsbegeleiding
  (ICPC: W84, ICD: O35.8)
- Zwangerschap bij maternale toxoplasmose
  (ICPC: W84, ICD: O35.8)
- Zwangerschap met foetale beschadiging door maternale toxoplasmose
  (ICPC: W84, ICD: O35.8)

Zowel mijn collega HAIO als ikzelf werken met het software programma CareConnect. In dit software programma is een 'bibliotheek' beschikbaar alwaar de steekkaart geüpload zou kunnen worden en enerzijds gekoppeld kan worden aan de ICPC codes maar anderzijds ook steeds geconsulteerd kan worden los van een gecodeerde diagnose.
Tijdens de peer review werd deze optie reeds besproken en werd dit zeker als nuttig bevonden door de verschillende groepen. Er is bovendien een mogelijkheid dat de steekkaart via het Lokaal Multidisciplinair Netwerk (LMN) verspreid kan worden naar verschillende huisartsen opdat elke huisarts de steekkaart kan gebruiken zo nodig en eveneens kan integreren in het EMD zo gewenst. Aangezien de incidentie van toxoplasmose bij een zwangere vrouw zeer laag is, kan tot op heden het integreren van de steekkaart in het EMD nog niet geëvalueerd worden.

Stap 10: finaal nazicht door de leescommissie

Op basis van de peer review is het mogelijk dat de oorspronkelijke kernboodschappen toch nog geadapteerd worden, wat tevens het geval was bij de kernboodschap betreffende de screening. Bijgevolg zullen de kernboodschappen opnieuw voorgelegd worden aan de leescommissie van 'EBM Practice Net' ter goedkeuring. Dit finaal nazicht zal gebeuren in juni 2017.

Geadapteerde aanbevelingen

Doelgroep

Deze richtlijn heeft als doel informatie te verschaffen omtrent toxoplasmose aan artsen in de eerste lijn. Gezien het weinig frequent voorkomen van toxoplasmose blijkt dit zeker interessant. In deze richtlijn worden kernboodschappen geformuleerd betreffende de behandeling en screening van toxoplasmose bij zwangere vrouwen.

Patiëntenpopulatie

Deze richtlijn is toegespitst op zwangere vrouwen die een arts in de eerste lijn consulteren.

Klinische vragen

Aan de hand van de duodecim richtlijn Toxoplasmose (1), geschreven in 2013, werden 2 klinische vragen opgesteld:

1) Welke medicamenteuze behandeling bij toxoplasmose bij zwangere vrouwen?
2) Is screening van zwangere vrouwen voor toxoplasmose zinvol?

Kernboodschap betreffende behandeling

Kernboodschap

1) Toxoplasmose tijdens de zwangerschap moet altijd worden behandeld in een gespecialiseerde zorgsetting. (GRADE I-C)

2) Wanneer de PCR test voor toxoplasmose in het amnionvocht negatief is, bestaat de behandeling uit spiramycine gedurende de volledige zwangerschap. (GRADE II-B)

3) Indien PCR bij amniocentese een positief resultaat geeft voor toxoplasmose zal een combinatietherapie worden opgestart van pyrimethamine, sulfadiazine en foliumzuur. (GRADE II-B)

Toelichting

Indien een zwangere vrouw toxoplasmose krijgt tijdens de zwangerschap is het aangewezen tweede lijn artsen te betrekken om het verdere beleid te bepalen (2). Het is bijgevolg nuttig een goed contact te creëren tussen eerste en tweede lijn om multidisciplinair en patiëntgericht te kunnen werken. Omtrent de behandeling van toxoplasmose is er tot op heden weinig evidentie beschikbaar. Er kan bijgevolg ook niet gegarandeerd worden dat behandeling een foetale transmissie of de ernst van foetale toxoplasmose kan beïnvloeden. Het gebrek aan bewijs omtrent de effectiviteit van de behandeling en de bijwerkingen moeten bijgevolg steeds met de moeder besproken worden.

Om te beginnen is het belangrijk uit te maken via PCR op het amnionvocht of de foetus al dan niet besmet is.
Indien er geen foetale besmetting heeft plaatsgevonden, kan spiramycine gestart worden ter preventie van verticale transmissie naar de foetus. Het is aangewezen 3x1g per dag toe te dienen tot het einde van de zwangerschap (2). Mogelijke bijwerkingen zijn: gastro-intestinale stoornissen, (tijdelijke) paresthesie, gestoorde leverfunctietesten en in zeer zeldzame gevallen acute hemolyse (3).

De behandeling bij een zwangere vrouw met een positief resultaat op amniocentese is onduidelijk. Tot op heden is er te weinig onderzoek verricht naar dergelijke behandeling om een eenduidige

therapie te kunnen formuleren. Enerzijds omwille van de lage incidentie van toxoplasmose en anderzijds omwille van het ethische aspect om hiernaar onderzoek te verrichten.
Momenteel is de combinatie van sulfadiazine, pyrimethamine en foliumzuur het best bestudeerd (2). Pyrimethamine mag niet toegediend worden tijdens het eerste trimester wegens mogelijke teratogene effecten. Aangezien pyrimethamine beenmergdepressie kan veroorzaken moet bovendien steeds foliumzuur geassocieerd worden om dit risico te verminderen. Pyrimethamine inname veroorzaakt tevens frequent gastro-intestinale klachten en hoofdpijn.
Tot slot moet bij de combinatie sulfadiazine en pyrimethamine voldoende vocht ingenomen worden om kristalurie te vermijden en moet men voorzichtig zijn bij lever- en nierinsufficiëntie (3, 4).

Kernboodschap betreffende screening

Kernboodschap

1) Argumenten voor en tegen de screening van zwangere vrouwen zijn geformuleerd. In de Belgische zorgcontext kan het nuttig zijn éénmalig te screenen voor of aan het begin van de zwangerschap. (GRADE II-B)

Toelichting

Omtrent de screening naar toxoplasmose bij zwangere vrouwen is men eveneens niet éénduidig. Als mogelijke tegenargumenten weerhouden we: de lage incidentie van toxoplasmose waarbij de vraag rijst of screening wel kosteneffectief is, ten tweede kan men met de serologische testen niet met zekerheid het ogenblik van besmetting bepalen, vervolgens kan de screening een vals positief resultaat geven waarbij overgegaan wordt tot een amniocentese wat risico's inhoudt voor de foetus, en tot slot heerst er onduidelijkheid omtrent de effectiviteit van de behandeling (2, 5, 6).

In de Belgische zorgcontext kan het nuttig zijn een éénmalig serologisch onderzoek te verrichten naar toxoplasmose voor of aan het begin van de zwangerschap. Op die manier kunnen immune vrouwen gerust gesteld worden en kunnen niet-immune vrouwen extra gemotiveerd worden om preventieve maatregelen toe te passen (5, 6).

Aangezien preventie gebaseerd is op goede hand-en voedselhygiëne, is het aangewezen volgende preventieve maatregelen te verschaffen aan alle zwangere vrouwen (1):

- Eet enkel vlees als het goed gaar is.
- Was keukengerei en uw handen na het hanteren van rauw vlees.
- Was of schil bij voorkeur groenten en fruit.
- Laat anderen de kattenbak leeg maken of als je het zelf doet, draag handschoenen en was daarna de handen.
- Was de handen na het tuinieren of na het spelen in een zandbak voor kinderen.

Het is niet bewezen of dergelijke maatregelen het aantal gevallen van seroconversie doet dalen maar gezien deze preventieve maatregelen goed hanteerbaar, vrij gemakkelijk en kosteloos zijn, werd beslist dat de voordelen hoger liggen dan de nadelen (5). Het kan nuttig zijn hiervoor een patiënten folder te voorzien.

Basis voor de aanbeveling

Gedurende de periode december 2015 werd een research gedaan naar artikels betreffende toxoplasmose, hiervoor werden verscheidene databases gebruikt. Rekening houdend met enkele exclusie criteria (o.a. jaartal publicatie, opzet artikel en onderwerp) werden 13 artikels weerhouden dewelke onder de loep werden genomen a.d.h.v. AGREE II (7). Op deze manier werden finaal 3 artikels weerhouden. De evidentie werd vergeleken met de oorspronkelijke Finse duodecim richtlijn

Toxoplasmose (1) gepubliceerd in 2013 en zo nodig geadapteerd waarbij een GRADE score werd gegeven.

Peer review process

De geformuleerde kernboodschappen werden voorgelegd aan een panel van huisartsen met name tijdens 2 seminarie vergaderingen van huisartsen in opleiding, 2 vergaderingen in 2 opleidingspraktijken en tijdens een LOK-vergadering (lokale kwaliteitsgroep). Bemerkingen werden mee opgenomen in de toelichting en finaal werd de kernboodschap betreffende screening geadapteerd aangezien de oorspronkelijke kernboodschap weinig toepasbaar werd bevonden.

Referenties

1. Duodecim, Toxoplasmose, Duodecim Medical Publications Ltd, 2013.
2. Paquet et al., Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment, SOGC Clinical Practice Guideline, 2013, no 285.
3. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, www.bcfi.be
4. Farmacotherapeutisch kompas, www.farmacotherapeutischkompas.nl
5. Gyselaers et al., Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap?, KCE, 2015.
6. Dekker et al., Zwangerschapsbegeleiding, Domus Medica, 2015.
7. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.

Lijst van auteurs en belangenvermengingen

Prof. Dr. K. Hendrickx, huisarts te Antwerpen, docent aan Universiteit Antwerpen faculteit geneeskunde, afdeling huisartsgeneeskunde.
Dr. Claeys Caroline, huisarts in opleiding te Deurne.
Dr. De Souter Laura, huisarts in opleiding te Haasdonk.

Discussie

De adapatieprocedure van de duodecim richtlijn toxoplasmose was voor mij persoonlijk een zeer leerrijk proces. Enerzijds omdat het voor mij duidelijk werd hoe een richtlijn opgesteld wordt en anderzijds om kritisch te leren omgaan met evidentie. Het adaptatieproces verliep volgens een gestructureerd stappenplan, opgesteld door ‘EBM Practice Net’, met als doel de oorspronkelijke duodecim richtlijn te toetsen aan de huidig evidentie en toepasbaar te maken in de Belgische context. Ondanks het feit dat dit proces zeer gestructureerd is verlopen, kunnen er enkele kritische opmerkingen weerhouden worden die hieronder worden besproken.

Ten eerste kan men algemeen stellen dat omtrent toxoplasmose bij de zwangere weinig evidentie beschikbaar is, voornamelijk om ethische redenen. Dit maakte het literatuuronderzoek moeilijker. Omtrent de screening naar toxoplasmose konden echter wel verscheidene artikels worden gevonden. Aangezien de meningen wereldwijd verdeeld zijn over de screening, vond ik het interessanter om te werken met Belgische richtlijnen (namelijk opgesteld door het KCE en Domus Medica). Het artikel geschreven door Paquet et al.,(3) beschreef tevens mooi de voor-en nadelen van screening. Bij het opzoeken naar literatuur omtrent de behandeling ondervond ik meer moeilijkheden gezien er zeer weinig evidentie over te vinden is. Na een methodologische analyse van enkele artikels scoorde enkele het artikel van Paquet et al.,(3) voldoende volgens het AGREE II systeem (6). De andere artikels scoorde qua methodologisch opzet minder goed, doch de behandeling stemde gelukkig overeen met het artikel van Paquet et al (3). Maar er kan gesteld worden dat er weinig bronnen beschikbaar zijn betreffende de kernboodschap behandeling.

Ten tweede dateerde de periode van literatuurstudie zich voornamelijk tot december 2015. Indien er in de maanden nadien nog relevante evidentie is verschenen, werden deze niet opgenomen in het onderzoek.

Verder werd de kernboodschap behandeling geadapteerd zowel indien de foetus besmet is al indien de foetus niet besmet is. Indien er geen foetale besmetting werd vastgesteld via PCR op amnionvocht adviseerde de originele duodecim richtlijn azithromycine toe te dienen maar er is weinig wetenschappelijke evidentie omtrent deze aanbeveling (2). Tot op heden is spiramycine het best onderzocht en ook het aanbevolen geneesmiddel ter preventie van verticale transmissie. Tevens zijn er geen studies beschikbaar die het effect van spiramycine en azithromycine op de foetale transmissie hebben vergeleken om een superieur geneesmiddel aan te geven. Om deze reden werd de duodecim kernboodschap geadapteerd. De kernboodschap betreffende de behandeling bij een zwangere vrouw met een positief resultaat op amniocentese werd eveneens geadapteerd. Algemeen kan gesteld worden dat er veel onduidelijkheden heersen omtrent deze behandeling aangezien er tot op heden te weinig onderzoek is verricht om een eenduidige therapie te kunnen formuleren. Momenteel is de combinatie van sulfadiazine, pyrimethamine en foliumzuur het best bestudeerd (3). Sommigen formuleren echter dat er twee behandel opties zijn namelijk bovenstaande tripeltherapie of een nieuwer medicatie schema (hoewel hier weinig wetenschappelijke evidentie over terug te vinden is): tripeltherapie (sulfadiazine, pyrimethamine en foliumzuur) gedurende 3 weken, vervolgens 3 weken azithromycine (500mg, gedurende 3 dagen), deze cycli worden afwisselend gegeven tot aan de bevalling. Dergelijk medicatieschema was terug te vinden op enkele wetenschappelijke online platforms maar waarbij de bronnen niet vermeld werden. De duodecim richtlijn (1) formuleerde eveneens het nieuwere medicatie schema. Echter, aan de hand van de opgegeven referenties is niet terug te vinden op welk onderzoek men zich gebaseerd heeft om deze kernboodschap te formuleren. Aangezien de combinatietherapie sulfadiazine, pyrimethamine en foliumzuur het best bestudeerd is en aangezien er momenteel geen studies gepubliceerd zijn die beide behandelingen vergelijken om een superieure behandeling aan te duiden, werd de duodecim kernboodschap geadapteerd. Men kan concluderen dat verder onderzoek hoe dan ook nodig is.

Vervolgens had de lage incidentie van toxoplasmose ook een weerslag op de implementatiefase. Het zou zeer interessant zijn geweest om in de verschillende groepen die ondervraagd werden te reflecteren hoe de huisartsen (in opleiding) momenteel omgaan met toxoplasmose bij een zwangere. Echter, door het weinig voorkomen kwam er maar weinig casuïstiek naar boven ondanks de jarenlange ervaring van verscheidene huisartsen. Bovendien had het ook nuttig geweest om het gebruik van de steekkaart te kunnen evalueren om zo deze steekkaart te kunnen verbeteren of gebruiksvriendelijker te maken zo nodig. Deze evaluatie heeft echter niet kunnen plaatsvinden door het weinig voorkomen van toxoplasmose bij zwangere vrouwen in de huisartsenpraktijk.

Tot slot had het nuttig geweest een groep gynaecologen op te nemen in de peer review om hun mening te horen betreffende de behandeling en screening.

Dankwoord

Graag zou ik nog een woord van dank richten aan mijn collega HAIO Laura De Souter, mijn promotor Prof. Dr. Kristin Hendrickx en de leescommissie van ‘EBM Practice Net’ voor de ondersteuning bij de totstandkoming van dit onderzoeksproject. Ook wil ik graag de opleidingspraktijken, de seminariegroepen en de aanwezigen van de LOK-vergadering bedanken voor hun participatie.

Referenties

1. EBMPracticeNet. 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.
2. Duodecim, Toxoplasmose, Duodecim Medical Publications Ltd, 2013.
3. Paquet et al., Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment, SOGC Clinical Practice Guideline, 2013, no 285.
4. Gyselaers et al., Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap?, KCE, 2015.
5. Dekker et al., Zwangerschapsbegeleiding, Domus Medica, 2015.
6. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.
7. Simona Di Mario et al., Prenatal education for congenital toxoplasmosis, 2015.
8. Shahnaz Akhtar Chaudhry et al., Toxoplasmosis and pregnancy, Canadian Family Physician, 2014.
9. Bogumila Milewska-Bobula et al., Recommended managament of toxoplasma gondii infection in pregnant women and their children, Przegl Epidemiol, 2015.
10. NICE guideline, Antenatal care, 2008.
11. Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis 2008;47(4):554–66.
12. Wikipedia, https://nl.wikipedia.org/wiki/Likertschaal
13. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, www.bcfi.be
14. Farmacotherapeutisch kompas, www.farmacotherapeutischkompas.nl

Bijlagen

Bijlage 1: matrix stap 4.3 (waardeer aanbevelingen op courantheid)

Klinische vraag betreffende behandeling

Pubmed 3 artikels, reeds gevonden in stap 3, waarvan 2 artikels weerhouden omtrent concrete aanbeveling behandeling: 1) While there is insufficient evidence to prove that treating mothers with seroconversion during pregnancy prevents fetal infection, treatment might reduce the severity of congenital toxoplasmosis. If primary T gondii infection is confirmed during pregnancy, treatment is used for fetal prophylaxis or to decrease the disease severity. In case of maternal infection without fetal infection, spiramycin is the drug of choice to prevent vertical transmission. Spiramycin is a macrolide antibiotic that cannot cross the placenta but remains concentrated in it. According to the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada guidelines, it is prescribed at a dosage of 1 g orally every 8 hours for the duration of pregnancy if amniotic fluid polymerase chain reaction analysis results are negative for T gondii. Pyrimethamine and sulfadiazine are administered in cases of confirmed fetal infection, but not in cases of suspected infection, especially in the first trimester, owing to potential teratogenicity and bone marrow toxicity to both mother and fetus. Both prenatal and postanatal treatment have shown evidence of reducing the risk and severity of long-term symptoms. However, even after treatment has been discontinued, clinical and ophtalmologic examinations should be performed regularly for several years to screen for any sequelae that might arise. (Shahnaz Akhtar Chaudhry et al., Toxoplasmosis and pregnancy, Canadian Family Physician, 2014). 2) Recommended therapeutic management: a. Until the week 18-21 week of pregnancy (until the time of amniocentesis), or until the end of pregnancy, provided no infection of foetus was determined: spiramycin (rovamycine) of 9 mln. IU per day in 3 divided doses. Remark! Spiramycin reduces the risk of protozoan transmission from mother to foetus, but it does not penetrate into placental barrier; it is used as chemoprophylaxis. b. Once the infection is identified in foetus, based on amniotic fluid examination by PCR, it is recommended to apply: pyrimethamine: loading dose of 50 mg every 12 hours for 2 days; since day 3 - 50 mg once a day, until the end of pregnancy, with sulfadiazine: 3.0 g per day in 2 divided doses, until the end of pregnancy. c. Folinic acid 5-20 mg on a daily basis until the end of pregnancy. In the time of treatment with pyrimethamine, it is required to perform complete blood

count, hepatic and renal function panel and urinalysis every 7-10 days, or less frequently, provided normal parameters were determined earlier. In case of treatment with sulfonamides, adequate hydration of patient is required. (Bogumila Milewska-Bobula et al., Recommended management of toxoplasma gondii infection in pregnant women and their children, Przegl Epidemiol, 2015).

Klinische vraag betreffende screening

- Cochrane: enkel aanbeveling omtrent educatie om toxoplasmose te vermijden: Even though primary prevention of congenital toxoplasmosis is considered a desirable intervention, given the lack of related risks compared to secondary and tertiary prevention, its effectiveness has not been adequately evaluated. There is very little evidence from RCTs that prenatal education is effective in reducing congenital toxoplasmosis even though evidence from observational studies suggests it is. Given the lack of good evidence supporting prenatal education for congenital toxoplasmosis prevention, further RCTs are needed to confirm any potential benefits and to further quantify the impact of different sets of educational intervention (Simona Di Mario et al., Prenatal education for congenital toxoplasmosis, 2015.)
- Pubmed 3 artikels, reeds gevonden in stap 3. 1 artikel weerhouden omtrent screening: In canada, owing to the low prevalence of the disease and the aforementioned limitations in diagnosis and therapy, routine screening for toxoplasmosis is currently not recommended in low-risk populations. Only Nunavik and other parts of northern Quebec have screening programs for T gondii during pregnancy owing high endemic seroprevalence. In many European countries, universal screening for T gondii is provided but benefit and costs have not been adequately assessed. Routine screening is not recommended in most countries where incidence of toxoplasmosis is low, including in the United Kingdom and United States. Prevention of congenital toxoplasmosis is dependent on effective avoidance of infection during pregnancy. This involves avoidance of contact with litter boxes or soil, owing to the presence of T gondii oocytes that might have been excreted bij cats. Pet cats are less likely to be a source of infection if they are kept indoors only and are provided with only cooked, preserved, or dry food. It is also important to avoid undercooked, raw, or cured meat, and raw, unwashed fruits or vegetables. Proper hand hygiene is essential to decreasing the risk of infection (Shahnaz Akhtar Chaudhry et al., Toxoplasmosis and pregnancy, Canadian Family Physician, 2014).
- NICE richtlijn antenatal care: Routine antenatal serological screening for toxoplasmosis should not be offered because the risks of screening may outweigh the potential benefits. Pregnant women should be informed of primary prevention measures to avoid toxoplasmosis infection, such as:
  a) washing hands before handling food
  b) thoroughly washing all fruit and vegetables, including ready-prepared salads, before eating
  c) thoroughly cooking raw meats and ready-prepared chilled meals
  d) wearing gloves and thoroughly washing hands after handling soil and gardening
  e) avoiding cat faeces in cat litter or in soil.

Bijlage 2: protocol 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

TOXOPLASMOSE

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

PROMOTOR

1) NAAM: KRISTIN HENDRICKX
2) FUNCTIE: HUISARTS
3) UNIVERSITEIT: UNIVERSITEIT ANTWERPEN
4) FACULTEIT/VAKGROEP: HUISARTSGENEESKUNDE
5) TELEFOONNUMMER: 032652935
6) FAX: /
7) E-MAIL: KRISTIN.HENDRICKX@UANTWERPEN.BE
8) NAAM VAKGROEPVOORZITTER:

CO-PROMOTOR

9) NAAM: …
10) FUNCTIE: …
11) UNIVERSITEIT (ENKEL IN TE VULLEN INDIEN VERBONDEN AAN UNIVERSITEIT): …
12) FACULTEIT/VAKGROEP OF OPLEIDINGSPRAKTIJK: …
13) TELEFOONNUMMER: …
14) FAX: …
15) E-MAIL: …
16) NAAM VAKGROEPVOORZITTER (ENKEL IN TE VULLEN INDIEN VERBONDEN AAN UNIVERSITEIT): …

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

1) NAAM: CAROLINE CLAEYS
2) UNIVERSITEIT VAN INSCHRIJVING: UNIVERSITEIT ANTWERPEN
3) FACULTEIT: GENEESKUNDE
4) OPLEIDING: MASTER HUISARTSGENEESKUNDE
5) TELEFOONNUMMER: 0472694950
6) E-MAIL: CAROLINECLAEYS@HOTMAIL.COM
7) NAAM: LAURA DE SOUTER
8) UNIVERSITEIT VAN INSCHRIJVING: UNIVERSITEIT ANTWERPEN
9) FACULTEIT: GENEESKUNDE
10) OPLEIDING: MASTER HUISARTSGENEESKUNDE
11) TELEFOONNUMMER:0472886378
12) E-MAIL: LAURADESOUTER@GMAIL.COM

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

- NAAM PRAKTIJKOPLEIDER: ROGER RENDERS
- ADRES: TE COUWELAARLEI 86, 2100 DEURNE
- TELEFOONNUMMER: 033258965
- E-MAIL: R.RENDERS@SKYNET.BE
- TYPE-PRAKTIJK (SOLO-DUO-GROEPSPRAKTIJK-MULTIDISCIPLINAIR CENTRUM-ZIEKENHUISDIENST): GROEPSPRAKTIJK
- NAAM PRAKTIJKOPLEIDER: PAUL VERCRUYSSEN
- ADRES: PERSTRAAT 32, 9120 HAASDONK
- TELEFOONNUMMER: 037754106
- E-MAIL: PAUL.VERCRUYSSEN@SKYNET.BE
- TYPE-PRAKTIJK (SOLO-DUO-GROEPSPRAKTIJK-MULTIDISCIPLINAIR CENTRUM-ZIEKENHUISDIENST): DUOPRAKTIJK

5. INDIEN HET MASTERPROJECT AANSLUIT BIJ EEN LOPEND ONDERZOEK

- NVT

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

- START ONDERZOEK: 01/09/2015 (TEN VROEGSTE NA GOEDKEURINGSDATUM)

EINDE ONDERZOEK: 31/08/2017

7. SOORT ONDERZOEK

- ❑ **PROSPECTIEF OBSERVATIONEEL ONDERZOEK**
  - ❑ VERZAMELEN VAN PATIENTENGEGEVENS, DIE KLINISCH STANDAARD GEGEVEN ZIJN (=GEEN ENKEL AANVULLEND ONDERZOEK, BLOED- OF ANDERE STAALAFNAME)
  - ❑ **VRAGENLIJSTEN (PEER REVIEW)**
  - ❑ **INTERVIEW**
- ❑ RETROSPECTIEF ONDERZOEK
  - ❑ GEGEVENSVERZAMELING VAN PATIËNTEN DOOR U PERSOONLIJK BEHANDELD
  - ❑ GEGEVENSVERZAMELING VAN EEN GROEP PATIËNTEN VAN DE OPLEIDINGSPRAKTIJK WAAR U STAGE LOOPT MET EEN BEPAALDE PATHOLOGIE
    - ❑ WELKE PERIODE: ….
- ❑ INTERVENTIONEEL ONDERZOEK
  - ❑ MET GENEESMIDDEL (ALLE ITEMS VAN TOEPASSING AANDUIDEN)
    - ❑ FASE I
    - ❑ FASE II
    - ❑ FASE III
    - ❑ FASE IV
    - ❑ PROEF VOOR GENTHERAPIE EN SOMATISCHE CELTHERAPIE
    - ❑ PROEF MET GENEESMIDDELEN DIE GENETISCH GEWIJZIGDE ORGANISMEN BEVATTEN
    - ❑ PROEF MET CELTHERAPIE MET XENOGENEN
  - ❑ ANDERE SPECIFICEER (VB MEDICAL DEVICE**,** BLOEDAFNAME, RX,…)
    - ❑ MEDICAL DEVICE
    - ❑ BLOEDAFNAME, RX,…

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

Achtergrond

In kader van onze MaNaMa huisartsgeneeskunde hebben we besloten om voor EBMPracticeNet een Duodecimrichtlijn te herzien en zo nodig te adapteren aan de Belgische zorgcontext.
Als jonge huisartsen vinden we evidence based praktijkvoeren zeer belangrijk, daarom leek het ons opportuun om in kader van onze thesis bij te dragen aan het adapteren van een richtlijn gericht op de huisartsenpraktijk. We hebben gekozen voor de richtlijn 'Toxoplasmose'.

Vraagstelling

Bevat de originele Duodecim richtlijn over 'Toxoplasmose' de meest recente wetenschappelijke evidence? Is deze richtlijn toepasbaar in de Belgische context of is er adaptatie nodig?
Is deze richtlijn, na eventuele adaptatie, bruikbaar in de huisartsenpraktijk?

Methodologie

De adaptatie van de richtlijn gebeurt aan de hand van vier klinische vragen:

1. Welke test is geïndiceerd voor de diagnostiek van toxoplasmose?
2. Wat is de symptomatologie van toxoplasmose?
3. Welke medicamenteuze behandeling bij toxoplasmose bij zwangere vrouwen?
4. Is screening van zwangere vrouwen voor toxoplasmose nuttig?

We voerden een literatuuronderzoek uit op basis van het gestructureerde Duodecim adaptatieproces. De gevonden richtlijnen werden gescreend en gewaardeerd door middel van het AGREE II instrument. Nadien hebben we voor elke klinische vraag de aanbeveling uit de geselecteerde richtlijnen opgelijst in een matrix samen met hun onderliggende evidentie en graad van aanbeveling. Ook de courantheid, toepasbaarheid en samenhang van de richtlijnen werden nagegaan en beoordeeld. Tenslotte werden onze conclusies voorgelegd en nagelezen door de leescommissie van EBMPracticeNet.
Tijdens de implementatiefase zal de geadapteerde richtlijn, samen met een steekkaart voor huisartsen, getoetst worden bij de collegae HAIO's en huisartsen in seminariegroepen en in de eigen

praktijk. Op deze manier trachten we de toepasbaarheid van de richtlijn in de Belgische huisartsenpraktijk na te gaan.
Rekening houdend met de opmerkingen uit de peer reviews zullen we de nodige aanpassingen maken aan onze aanbevelingen.
Ten slotte zullen we onze geadapteerde richtlijn doorsturen naar de leescommissie van EBMPracticeNet ter goedkeuring.

9. IS HET ONDERZOEK

- ❑ DIAGNOSTISCH
- ❑ FYSIOLOGISCH
- ❑ MORFOLOGISCH
- ❑ THERAPEUTISCH
- ❑ FYSIOPATHOLOGISCH
- ❑ EPIDEMIOLOGISCH
- ❑ **PRAKTIJKVERBETEREND**

10. ZIJN ER ZIEKENHUISDIENSTEN BETROKKEN?

- ❑ ~~JA~~
- ❑ **NEEN**

INDIEN JA

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

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

FACULTEIT GENEESKUNDE (VUL UNIVERSITEIT AAN) UNIVERSITEIT ANTWERPEN (= FACULTEIT PROMOTOR)

12. KEUZE VAN DE PROEFPERSONEN : **NVT**

13. INFORMATIE EN TOESTEMMING VAN DE PROEFPERSONEN NVT

14. IS HET INFORMATIEFORMULIER VOOR DE PROEFPERSONEN IN BIJLAGE GEVOEGD NVT

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

16. VERZEKERING

IN PRINCIPE IS HET DE VERZEKERING VAN DE UNIVERSITEIT WAARAAN UW PROMOTOR VERBONDEN IS WAARDOOR U GEDEKT BENT.

WANNEER U EN/OF UW PROMOTOR EEN ANDERE VERZEKERING HEBBEN AFGESLOTEN, GELIEVE DAN DE VERZEKERINGSPOLIS BIJ TE VOEGEN.

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

NEE

18. WANNEER VERWACHT MEN VOORDEEL VOOR DE DEELNEMER NVT

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

A. MEENT U DAT DEZE STUDIE:

- ❑ **WAARSCHIJNLIJK GEEN ENKEL RISICO INHOUDT**
- ❑ ~~EEN MOGELIJK RISICO INHOUDT.~~
  WELK RISICO EN DE FREQUENTIE : …
- ❑ ZEER WAARSCHIJNLIJK EEN RISICO INHOUDT.
  WELK RISICO EN DE FREQUENTIE :

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

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

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

→ **NVT**

21.	**WELKE ZIJN DE ARGUMENTEN (THEORETISCHE, EXPERIMENTELE OF ANDERE) DIE EEN VOORDEEL LATEN VERWACHTEN VAN DE TE TESTEN NIEUWE METHODE, VAN HET TE TESTEN NIEUWE PREPARAAT, ETC. BOVEN DE GEKENDE EN REEDS GEBRUIKTE ?**
22.	**ZAL EEN CHEMISCHE SUBSTANTIE TOEGEDIEND WORDEN ?**
23.	**INDIEN HET OM EEN NIEUWE SUBSTANTIE GAAT, HEEFT DE ONDERZOEKER KENNIS GENOMEN VAN HET VOLLEDIG TOXICOLOGISCH, DIERFARMACOLOGISCH EN HUMAAN DOSSIER ?**
24.	**WELKE INTERVENTIES ZIJN SPECIFIEK VOOR DE STUDIE (NAAST DE STANDAARDBEHANDELINGEN), HOE FREQUENT EN GEDURENDE WELKE TIJD ?**

D. BLOEDAFNAMEN : .....

.....

.....

E. WEEFSELAFNAME : .....

F. ANDERE : .....

25. FINANCIËLE OVEREENKOMST

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

- ☐ **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 (1)

DATUM : 5/12/2016
NAAM :
HANDTEKENING :

PRAKTIJKOPLEIDER (1)

DATUM : 5/12/2016
NAAM : VERCRUYSSEN PAUL
HANDTEKENING :

Dr Paul Vercruyssen
Perstraat 32 9120 Haasdonk
tel 03-775 41 06
1-43958-87-004

PROMOTOR

DATUM : 29-11-16
NAAM :
HANDTEKENING :

~~Co-PROMOTOR~~ PRAKTIJKOPLEIDER (2)

DATUM : 7 12 2016
NAAM :
HANDTEKENING :

Dr. R. RENDERS
Te Couwelaarlei 86 - Deurne
Tel. 03/325.89.65
1/14248/18/004

DIENSTHOOFD VAKGROEP HUISARTSGENEESKUNDE UNIVERSITEIT WAARAAN PROMOTOR VERBONDEN (VOOR AKKOORD)

DATUM : 7/12/16
NAAM : Rey Renders
HANDTEKENING : 29/11/16

HAIO (2)

7/12/16

10

Invoegen: versie, datum van aanvraag en naam onderzoeker

Dr. Caroline Claeys
Te Couwelaarlei 84-86
2100 Deurne
03/325.89.65
1-38370-49-006

Bijlage 3: goedkeuring ethische commissie

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00 / Fax +32 3 829 05 20
www.uza.be / BE0874.619.603

Universiteit Antwerpen

ETHISCH COMITE

Prof. dr. K. Hendrickx
UA
Huisartsgeneeskunde
Universiteitsplein 1
2610 Wilrijk

VOORZITTER
Prof. dr. Patrick Cras

SECRETARIAAT
tel: 03 821 35 44

Toxoplasmose (manama huisartsgeneeskunde Caroline Claeys en Laura De Souter)

datum	ons kenmerk	contactpersoon
9/01/2017	16/50/554	Annelies Van Looy Anniek Leeraert Marleen Bolens ethisch.comite@uza.be

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Collega,

Het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen heeft bovenvermelde studie besproken en geeft een gunstig advies dd. 9/01/2017.

De volgende bijlagen werden volgens de ICH-GCP richtlijnen door het Ethisch Comité goedgekeurd:

- CV onderzoeker
  Laura De Souter,
- Protocol dd. 7/12/2016
  versie 1

Tenslotte verzoeken wij u ons volgende data te melden:
-Startdatum inclusie patiënten
-Datum waarop de studie wordt afgesloten en de reden hiervoor:
  o Nooit opgestart
  o Vroegtijdig stopgezet
  o Einde studie

Met vriendelijke groeten,

Prof. dr. P. Cras
Voorzitter Ethisch Comité

cc: Prof. dr. R. Remmen, UA - Huisartsgeneeskunde, Universiteitsplein 1 - 2610 Wilrijk
Dr. L. De Souter, NVT, Gasstraat 50 bus 3 - 2950 Kapellen
Dr. C. Claeys, NVT, Joe Englishlaan nr 5 bus 2 - 2650 Edegem

Bijlage 4: informed consent

Toestemmingsverklaringformulier (informed consent)

Titel onderzoek: Toxoplasmose
Verantwoordelijke onderzoeker: De Souter Laura en Claeys Caroline

In te vullen door de deelnemer

Ik verklaar op een voor mij duidelijke wijze te zijn ingelicht over de aard, methode en doel van het onderzoek. Ik weet dat de gegevens en resultaten van het onderzoek alleen anoniem en vertrouwelijk aan derden bekend gemaakt zullen worden. Mijn vragen zijn naar tevredenheid beantwoord.

Ik stem geheel vrijwillig in met deelname aan dit onderzoek. Ik behoud me daarbij het recht voor om op elk moment zonder opgaaf van redenen mijn deelname aan dit onderzoek te beëindigen.

Naam deelnemer: ……..

Datum: …… Handtekening deelnemer: ……

Bijlage 5: toetsing voorkennis

Toetsing voorkennis toxoplasmose

1. Wat is correct betreffende de symptomatologie van een acute toxoplasmose-infectie? (meerdere antwoorden mogelijk)

   a) Bij anderzijds gezonde personen, inclusief zwangere vrouwen, verloopt de infectie in de meeste gevallen asymptomatisch.

   b) Slechts de minderheid van de patiënten is asymptomatisch. 90-95% van de gevallen ontwikkelt klachten als koorts, vermoeidheid, lymfadenopathie, spierpijn en keelpijn.

   c) Zwangeren en immuungecompromitteerden ontwikkelen altijd symptomen, voornamelijk koorts, vermoeidheid, lymfadenopathie, spierpijn en keelpijn. In gezonde personen verloopt de infectie asymptomatisch.

   d) In immuungecompromitteerde patiënten zijn de klinische manifestaties van toxoplasmose vaak ernstig, onder andere encefalitis, myocarditis en pneumonie.

2. Wat is de eerste stap in de diagnostiek van toxoplasmose?

   a) Kweken van T. gondii

   b) Bepaling van IgG en IgM op een serumstaal.

   c) Bepaling van PCR op bloed, of op amnionvocht (bij zwangeren)

   d) De diagnose wordt uitsluitend klinisch gesteld op basis van symptomatologie, er zijn geen aanvullende testen beschikbaar om de diagnose te bevestigen.

3. Wat is de behandeling van toxoplasmose bij een zwangere vrouw (meerdere antwoorden mogelijk)?

   a) Er is geen behandeling nodig aangezien de effectiviteit niet bewezen is.

   b) Indien de foetus niet besmet is, is geen behandeling noodzakelijk.

   c) Indien de foetus niet besmet is, wordt best gestart met spiramycine.

   d) Indien de foetus niet besmet is, wordt best gestart met foliumzuur, sulfadiazine en pyrimethamine.

   e) Indien de foetus besmet is, is geen behandeling noodzakelijk.

   f) Indien de foetus besmet is, wordt de zwangerschap best beëindigd.

   g) Indien de foetus besmet is, wordt best gestart met spiramycine.

   h) Indien de foetus besmet is, wordt best gestart met foliumzuur, sulfadiazine en pryimethamine.

4. Hoeveel keer wordt screening naar toxoplasmose aanbevolen bij een zwangere vrouw?

   a) Screening naar toxoplasmose is niet aanbevolen bij zwangere vrouwen.

   b) Het is aanbevolen éénmalig te screenen voor of aan het begin van de zwangerschap.

   c) Het is aanbevolen meermaals te screenen tijdens de zwangerschap om seroconversie op te sporen.

Bijlage 6: powerpoint presentatie

Toxoplasmose

Masterproef: adaptatie duodecim richtlijn (2015-2017)

Promotor: Prof. Dr. K. Hendrickx

Laura De Souter & Caroline Claeys

Inleiding duodecim richtlijnen

- EBMpracticeNet selecteert Finse duodecim richtlijnen voor herziening
- Doel: duodecim richtlijnen aanpassen aan Belgische context
- Keuze duodecim richtlijn: toxoplasmose

Fase 1: screeningsfase

Stap 1: selectie van klinische vragen

1) Wat is de symptomatologie van toxoplasmose?

2) Welke test is geïndiceerd voor de diagnostiek van toxoplasmose?

3) Welke medicamenteuze behandeling bij toxoplasmose bij zwangere vrouwen?

4) Is screening van zwangere vrouwen voor toxoplasmose zinvol?

Fase 1: screeningsfase

- Stap 2: relevante richtlijnen opzoeken
- Stap 3: richtlijnen screenen
- Stap 4: richtlijnen waarderen
  - AGREE II
  - Courantheid
  - Samenhang
  - Toepasbaarheid
- Stap 5: selectie aanbevelingen voor verdere adaptatie
- Stap 6: nazicht leescommisie

Fase 2: adaptatiefase

- Stap 7: eerste versie opmaken
  - kernboodschappen formuleren + GRADE

Fase 3: Implementatiefase

- Stap 8: peer review (seminariegroepen + eigen praktijk)
- Stap 9: formuleren van praktijkconsensus aan de hand van casuïstiek uit de praktijk
- Stap 10: finaal nazicht door leescommissie

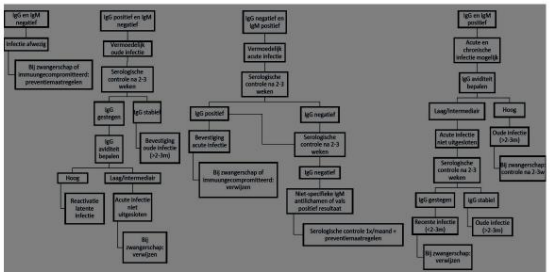
Wat is de symptomatologie van toxoplasmose?

- a. Verworven infectie is meestal asymptomatisch in een anderzijds gezonde patiënt. De incubatieperiode bedraagt 10-14 (-21) dagen. Wanneer er symptomen bestaan is lymfadenopathie de meest voorkomende manifestatie. Koorts, vermoeidheid, nachtzweten, keelpijn en spierpijn zijn de andere meest voorkomende symptomen. Hepatosplenomegalie en maculopapulaire rash kunnen ook voorkomen. Atypische lymfocyten kunnen aangetroffen worden in het perifere bloed.
- b. In immuungecompromitteerde patiënten zijn de klinische manifestaties vaak ernstig, namelijk encefalitis, pneumonie of myocarditis. Congenitale toxoplasmose is een gegeneraliseerde infectie met symptomen van CZS inflammatie.

Welke test is geïndiceerd voor de diagnostiek van toxoplasmose?

- a. Serologische testen zijn de eerste stap in de diagnose. Toxoplasma-specifieke IgG en IgM antilichamen worden bepaald op een serumstaal. Als IgG en IgM beiden negatief zijn, wijst dit op de afwezigheid van infectie. Als IgG positief en IgM negatief is, wijst dit op een oude infectie. Als IgG en IgM beiden positief zijn, is het ofwel een recente infectie, ofwel een vals-positief resultaat. (GRADE I-B)
- b. Bij vermoeden van een acute infectie, is het aangeraden om de test te herhalen na 2 tot 3 weken. Een stijging in IgG-titers indiceert een recente infectie. Overweeg bij zwangere vrouwen om meteen behandeling te starten, zonder het resultaat van de herhalingstest af te wachten. (GRADE II-B)
- c. Specifieke testen zoals IgG-aviditeit kunnen gebruikt worden om de timing van de infectie te bepalen. (GRADE I-B)
- d. PCR onderzoek van bloed, cerebrospinaal vocht, amnionvocht of weefsel kan aangevraagd worden bij speciale indicaties. Verwijzing naar tweede lijn is hiervoor aangewezen. (GRADE II-B)

Flowchart



Is screening van zwangere vrouwen voor toxoplasmose zinvol?

- Argumenten voor en tegen de screening van zwangere vrouwen zijn geformuleerd. (GRADE II-B)

Welke medicamenteuze behandeling bij toxoplasmose bij zwangere vrouwen?

- a. Toxoplasmose tijdens de zwangerschap moet altijd worden behandeld in een gespecialiseerde zorgsetting. (GRADE I-C)
- b. Indien de PCR test voor toxoplasmose in het amnionvocht negatief is, bestaat de behandeling uit spiramycine gedurende de volledige zwangerschap. (GRADE II-B)
- c. Indien PCR bij amniocentese een positief resultaat geeft voor toxoplasmose kan een combinatietherapie worden opgestart van pyrimethamine, sulfadiazine en foliumzuur. (GRADE II-B)

Bijlage 7: evaluatie kernboodschappen

Kernboodschappen toxoplasmose

Naar aanleiding van onze masterproef betreffende de duodecim richtlijn toxoplasmose hebben we volgende kernboodschappen opgesteld. Graag hadden wij de toepasbaarheid van deze kernboodschappen onderzocht aan de hand van de Likert schaal.

Kernboodschap symptomatologie

1. Verworven infectie is meestal asymptomatisch in een anderzijds gezonde patiënt. De incubatieperiode bedraagt 10-14 (-21) dagen. Wanneer er symptomen bestaan is lymfadenopathie de meest voorkomende manifestatie. Koorts, vermoeidheid, nachtzweten, keelpijn en spierpijn zijn de andere meest voorkomende symptomen. Hepatosplenomegalie en maculopapulaire rash kunnen ook voorkomen. Atypische lymfocyten kunnen aangetroffen worden in het perifere bloed.
2. In immuungecompromitteerde patiënten zijn de klinische manifestaties vaak ernstig, namelijk encefalitis, pneumonie of myocarditis. Congenitale toxoplasmose is een gegeneraliseerde infectie met symptomen van CZS inflammatie.

Vindt u deze kernboodschap toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

Zeker niet toepasbaar	Niet toepasbaar	Neutraal	Toepasbaar	Sterk toepasbaar

Bemerkingen?

……
……
……
…….

Kernboodschap diagnostiek

1. Serologische testen zijn de eerste stap in de diagnose. Toxoplasma-specifieke IgG en IgM antilichamen worden bepaald op een serumstaal. Als IgG en IgM beiden negatief zijn, wijst dit op de afwezigheid van infectie. Als IgG positief en IgM negatief is, wijst dit op een oude infectie. Als IgG en IgM beiden positief zijn, is het ofwel een recente infectie, ofwel een vals-positief resultaat. (GRADE I-B)
2. Bij vermoeden van een acute infectie, is het aangeraden om de test te herhalen na 2 tot 3 weken. Een stijging in IgG-titers indiceert een recente infectie. Overweeg bij zwangere vrouwen om meteen behandeling te starten, zonder het resultaat van de herhalingstest af te wachten. (GRADE II-B)
3. Specifieke testen zoals IgG-aviditeit kunnen gebruikt worden om de timing van de infectie te bepalen. (GRADE I-B)

4. PCR onderzoek van bloed, cerebrospinaal vocht, amnionvocht of weefsel kan aangevraagd worden bij speciale indicaties. Verwijzing naar tweede lijn is hiervoor aangewezen. (GRADE II-B)

Vindt u deze kernboodschap toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

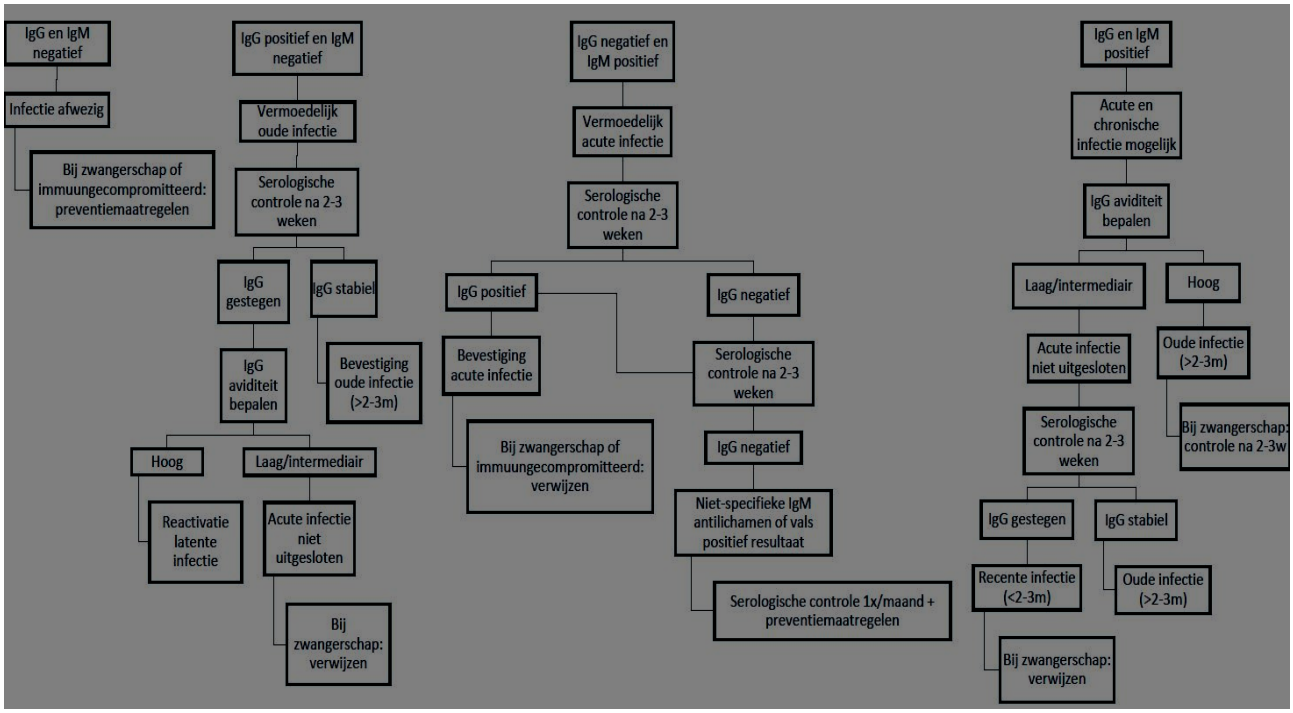
Zeker niet toepasbaar	Niet toepasbaar	Neutraal	Toepasbaar	Sterk toepasbaar

Bemerkingen?

……
……
……
……

<u>Kernboodschap diagnostiek</u>

Flowchart:



Vindt u deze kernboodschap toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

Zeker niet toepasbaar	Niet toepasbaar	Neutraal	Toepasbaar	Sterk toepasbaar

Bemerkingen?

……
……
……
……

Kernboodschap behandeling

1. Toxoplasmose tijdens de zwangerschap moet altijd worden behandeld in een gespecialiseerde zorgsetting. (GRADE I-C)
2. Wanneer de PCR test voor toxoplasmose in het amnionvocht negatief is, bestaat de behandeling uit spiramycine gedurende de volledige zwangerschap. (GRADE II-B)
3. Indien PCR bij amniocentese een positief resultaat geeft voor toxoplasmose zal een combinatietherapie worden opgestart van pyrimethamine, sulfadiazine en foliumzuur. (GRADE II-B)

Vindt u deze kernboodschap toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

Zeker niet toepasbaar	Niet toepasbaar	Neutraal	Toepasbaar	Sterk toepasbaar

Bemerkingen?

……
……
……
……

Kernboodschap screening

1. Argumenten voor en tegen de screening van zwangere vrouwen zijn geformuleerd. (GRADE II-B)

Vindt u deze kernboodschap toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

Zeker niet toepasbaar	Niet toepasbaar	Neutraal	Toepasbaar	Sterk toepasbaar

Bemerkingen?

……
……
……
……

Bijlage 8: steekkaart toxoplasmose

STEEKKAART TOXOPLASMOSE

SYMPTOMATOLOGIE	
Kernboodschap	**Opmerking**
1) Verworven infectie is meestal asymptomatisch in een anderzijds gezonde patiënt. De incubatieperiode bedraagt 10-14 dagen. Wanneer er symptomen bestaan is lymfadenopathie de meest voorkomende manifestatie. Koorts, vermoeidheid, nachtzweten, keelpijn en spierpijn zijn de andere meest voorkomende symptomen. Hepatosplenomegalie en maculopapulaire rash kunnen ook voorkomen.	/
2) In immuungecompromitteerde patiënten zijn de klinische manifestaties vaak ernstig, namelijk encefalitis, pneumonie of myocarditis. Congenitale toxoplasmose is een gegeneraliseerde infectie met symptomen van CZS inflammatie.	Congenitale toxoplasmose kan gepaard gaan met ernstige pathologie zoals hydrocefalie, microcefalie, encefalitis, oogafwijkingen, intracraniële calcificaties, mentale retardatie of soms zelfs foetale sterfte
DIAGNOSTIEK (zie flowchart in bijlage)	
Kernboodschap	**Opmerking**
1) Serologische testen zijn de eerste stap in de diagnose. Toxoplasma-specifieke IgG en IgM antilichamen worden bepaald op een serumstaal. Als IgG en IgM beiden negatief zijn, wijst dit op de afwezigheid van infectie. Als IgG positief en IgM negatief is, wijst dit op een oude infectie. Als IgG en IgM beiden positief zijn, is het ofwel een recente infectie, ofwel een vals-positief resultaat. (GRADE I-B)	Sensitiviteit en specificiteit afhankelijk van welke test men gebruikt in het labo. Over het algemeen kleine kans op vals positief resultaat.
2) Bij vermoeden van een acute infectie, is het aangeraden om de test te herhalen na 2 tot 3 weken. Een stijging in IgG-titers indiceert een recente infectie. Overweeg bij zwangere vrouwen om meteen behandeling te starten, zonder het resultaat van de herhalingstest af te wachten. (GRADE II-B)	/
3) Specifieke testen zoals IgG-aviditeit kunnen gebruikt worden om de timing van de infectie te bepalen. (GRADE I-B)	/
4) PCR onderzoek van bloed, cerebrospinaal vocht, amnionvocht of weefsel kan aangevraagd worden bij speciale indicaties. Verwijzing naar tweede lijn is hiervoor aangewezen. (GRADE II-B)	PCR op amnionvocht wordt uitgevoerd bij primaire maternale infectie, bij onzekerheid over serologische diagnose en bij abnormale bevindingen op echografie.

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING ZWANGERE VROUWEN	
Kernboodschap	**Opmerking**
4) Toxoplasmose tijdens de zwangerschap moet altijd worden behandeld in een gespecialiseerde zorgsetting. (GRADE I-C)	Tot op heden weinig evidentie beschikbaar betreffende behandeling. Geen garantie dat behandeling foetale transmissie of ernst foetale toxoplasmose positief kan beïnvloeden.
5) Wanneer de PCR test voor toxoplasmose in het amnionvocht negatief is, bestaat de behandeling uit spiramycine gedurende de volledige zwangerschap. (GRADE II-B)	/
6) Indien PCR bij amniocentese een positief resultaat geeft voor toxoplasmose zal een combinatietherapie worden opgestart van pyrimethamine, sulfadiazine en foliumzuur. (GRADE II-B)	Pyrimethamine mag niet toegediend worden tijdens eerste trimester wegens mogelijke teratogene effecten. Steeds associatie foliumzuur om het risico op beenmergdepressie te verminderen

SCREENING ZWANGERE VROUWEN	
Kernboodschap	**Opmerking**
Argumenten voor en tegen de screening van zwangere vrouwen zijn geformuleerd. In de Belgische zorgcontext kan het nuttig zijn éénmalig te screenen voor of aan het begin van de zwangerschap. (GRADE II-B)	Argumenten pro screening: • Immune vrouwen geruststellen • Niet-immune vrouwen extra motiveren om preventieve maatregelen toe te passen Argumenten contra screening: • Lage incidentie toxoplasmose • Ogenblik besmetting moeilijk te bepalen met serologische testen + vals positief resultaat mogelijk • Nadelige gevolgen op foetus kunnen niet voorspeld worden • Onduidelijkheid omtrent effectiviteit behandeling
Preventieve maatregelen: • Eet enkel vlees als het gaar is • Was keukengerei en uw handen na het hanteren van rauw vlees • Was of schil bij voorkeur groenten en fruit • Laat anderen de kattenbak leeg maken of als je het zelf doet, draag handschoenen en was daarna de handen • Was de handen na het tuinieren of na het spelen in een zandbak voor kinderen	

Bijlage diagnostiek flowchart

