Adaptatie Duodecim richtlijn

Toxoplamose

Laura De Souter, Universiteit Antwerpen
Promotor: Prof. dr. Kristin Hendrickx, Universiteit Antwerpen

MASTER OF FAMILY MEDICINE
Masterproef Huisartsgeneeskunde
September 2015-Mei 2017

Abstract

Inleiding

In 2010 richtte het RIZIV 'EBM PracticeNet' op, een elektronisch platform waarop evidence based medicine (EBM) materiaal op een vlotte en duidelijke manier beschikbaar wordt gesteld. Aanvullend wordt er ook toegang verleend tot de internationale databank met de Finse 'EBM guidelines' van de artsenvereniging Duodecim. Deze Duodecim richtlijnen zijn tot op heden niet aangepast aan de Belgische zorgcontext. Sinds 2012 is men bezig met deze richtlijnen stapsgewijs aan te passen aan de Belgische situatie.

In deze masterproef wordt de Duodecim richtlijn over 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

Voor de adaptatie van deze Duodecim richtlijn werd gewerkt volgens het 'Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBM PracticeNet.be'. In dit handboek staat het adaptatieproces in verschillende stappen beschreven. 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:

1. Wat is de symptomatologie van toxoplasmose?
2. Welke test is geïndiceerd voor de diagnostiek van toxoplasmose?

Vervolgens werd een literatuuronderzoek uitgevoerd naar bestaande richtlijnen. Deze richtlijnen werden gewaardeerd met behulp van het AGREE II-instrument. Verder werd de geselecteerde literatuur geëvalueerd op inhoud, courantheid, samenhang en toepasbaarheid.
Vertrekkende vanuit de oorspronkelijke Duodecim richtlijn en rekening houdend met de meest recente evidence, werd de kernboodschap over symptomatologie niet geadapteerd en de kernboodschap over diagnostiek wel geadapteerd.
Nadien werden de al dan niet geadapteerde kernboodschappen onderworpen aan een peer review proces. De feedback van deze peer review werd opgenomen in het verdere adaptatieproces. Ten slotte volgde een implementatiefase waarin een steekkaart over toxoplasmose werd opgesteld voor huisartsen.

Resultaten

SYMPTOMATOLOGIE

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.
In immuun gecompromitteerde patiënten zijn de klinische manifestaties vaak ernstig, namelijk encefalitis, pneumonie of myocarditis.
Congenitale toxoplasmose is een gegeneraliseerde infectie met symptomen van centraal zenuw stelsel (CZS) inflammatie.

DIAGNOSTIEK

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)
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)
Specifieke testen zoals IgG-aviditeit kunnen gebruikt worden om de timing van de infectie te bepalen. (GRADE-I-B)
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)

Discussie

Uit het literatuuronderzoek is gebleken dat er slechts weinig (Belgische) richtlijnen over toxoplasmose voorhanden zijn. Bovendien kwam in de peer review naar boven dat er wel degelijk nood was aan goede, duidelijke EBM informatie rond het onderwerp toxoplasmose. De adaptatie van de Duodecim richtlijn over toxoplasmose naar de Belgische zorgcontext bleek dus zeker nuttig en noodzakelijk.

Inhoudsopgave

Abstract 2

Inleiding 2

Methodologie 2

Resultaten 2

Discussie 3

Inhoudsopgave 4

Inleiding 6

Methodologie 7

Fase 1: Screeningsfase 7

Stap 1: Definiëren van klinische vragen 7

Stap 2: Zoeken naar relevante literatuur 8

Stap 3: Screenen van de gevonden literatuur 10

Stap 4: Waarderen van de geselecteerde richtlijnen 10

Stap 5: Selecteren van aanbevelingen voor verdere adaptatie 18

Stap 6: Nazicht door de leescommissie 20

Fase 2: Adaptatiefase 20

Stap 7: Opmaken van een eerste versie 20

Fase 3: Implementatiefase 24

Stap 8: Peer review 24

Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus 29

Stap 10: Finaal nazicht door de leescommissie 30

Geadapteerde aanbeveling 31

Doelgroep 31

Patiëntenpopulatie 31

Klinische vragen 31

Kernboodschappen symptomatologie 31

Kernboodschappen diagnostiek 32
Basis voor de aanbeveling 34
Toelichting gebruikte evidentie 34
Peer review process 34
Referenties 35
Lijst van auteurs en belangenvermengingen 35
Discussie 36
Dankwoord 37
Referenties 38
Bijlagen 39
Bijlage 1: Graden van aanbeveling 39
Bijlage 2: Protocol ethische commissie 42
Bijlage 3: Goedkeuring ethische commissie 46
Bijlage 4: Informed consent 47
Bijlage 5: Toetsing voorkennis 48
Bijlage 6: Powerpoint presentatie 49
Bijlage 7: Evaluatie kernboodschappen 51
Bijlage 8: Steekkaart toxoplasmose 54

Inleiding

In 2010 richtte het RIZIV 'EBM PracticeNet' op, een elektronisch platform waarop evidence based medicine (EBM) materiaal op een vlotte en duidelijke manier beschikbaar wordt gesteld voor de Belgische (huis)arts, verpleegkundige of kinesitherapeut. Verschillende Belgische organisaties kunnen via deze weg hun EBM materiaal toegankelijk maken voor de (para)medische beroepen.
Aanvullend wordt er ook gratis toegang verleend tot de internationale databank met de Finse 'EBM guidelines' van de artsenvereniging Duodecim. Deze Duodecim richtlijnen werden internationaal geaccrediteerd, maar zijn op heden niet aangepast aan de Belgische zorgcontext. Sinds 2012 is men bezig met deze richtlijnen stapsgewijs aan te passen aan de Belgische situatie.
De databank van Duodecim bestaat uit een 1000-tal richtlijnen die elk aanbevelingen voor de praktijk omvatten. De richtlijnen die door de redactie van EBM PracticeNet een negatieve beoordeling krijgen op basis van verschillende criteria (kwaliteit van inhoud, consistentie met inhoud en/of toepasbaarheid in de Belgische context) worden verder doorverwezen voor een herziening.

In kader van onze MaNaMa huisartsgeneeskunde hebben mijn collega, Caroline Claeys, en ikzelf besloten om voor EBM PracticeNet een Duodecimrichtlijn te herzien en zo nodig te adapteren aan de Belgische zorgcontext.
Ik heb voor dit project gekozen omdat ik als jonge huisarts evidence based werken zeer belangrijk vind. Er wordt vanuit de opleiding een grote nadruk op gelegd en bovendien heb ik ondervonden dat ik in de dagelijkse praktijk op zeer regelmatige basis richtlijnen raadpleeg. Daarom leek het mij opportuun om in kader van mijn ManaMa-thesis bij te dragen aan het adapteren van een richtlijn gericht op de huisartsenpraktijk. Het feit dat zowel ikzelf als andere huisartsen hieruit veel kunnen leren is voor mij een groot pluspunt en een extra motivatie.
Uit de door EBM PracticeNet opgestelde lijst met te herziene richtlijnen hebben mijn collega en ik vervolgens een onderwerp gekozen. We besloten de richtlijn betreffende 'Toxoplasmose' onder handen te nemen. Dit onderwerp sprak mij aan vanuit mijn natuurlijke interesse voor enerzijds infectieziekten en anderzijds gynaecologie. Bovendien heb ik gemerkt dat het aanbod van richtlijnen over toxoplasmose eerder beperkt is. Het feit dat er dus zeker nood is aan een goede richtlijn over toxoplasmose voor de Belgische zorgverlening, vormde voor mij nog een extra drijfveer om dit project tot een goed einde te brengen.

Het doel van deze thesis bestaat erin om eerst na te gaan of de originele Duodecim richtlijn over toxoplasmose de meest recente wetenschappelijke evidence bevat. Vervolgens bepalen we of deze

richtlijn toepasbaar is in de Belgische context en of er adaptatie nodig is. Tenslotte onderzoeken we of de richtlijn, na eventuele adaptatie, bruikbaar is in de huisartsenpraktijk.

Methodologie

Voor de adaptatie van deze Duodecim richtlijn werd gewerkt volgens het 'Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBM PracticeNet.be' [1]. In dit handboek staat het adaptatieproces in verschillende stappen beschreven.
Tevens werd er gewerkt met een matrix, een excel bestand om de resultaten van elke stap van de adaptatie in te noteren.

Fase 1: Screeningsfase

Stap 1: Definiëren van klinische vragen

Gebaseerd op de bestaande Duodecim richtlijn over toxoplasmose [2] stelden mijn collega, Caroline Claeys, en ikzelf 4 klinische vragen op. Het formuleren van deze klinische vragen gebeurde aan de hand van de PIPOH methode:
P: patient population / disease characteristics
I: intervention(s) of interest
P: professionals targeted by the guideline
O: outcomes and endpoints to be taken into consideration
H: healthcare setting and context
Deze PIPOH's maken het makkelijker om de klinische vragen uit de huidige richtlijn te vergelijken met andere richtlijnen.

Onze klinische vragen luiden:

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 nuttig?

De eerste twee klinische vragen zullen hieronder door mij verder uitgewerkt worden. Mijn collega Caroline Claeys heeft de uitwerking van klinische vragen 3 en 4 op zich genomen, hiervoor verwijs ik dus naar haar ManaMa-thesis.

Klinische vraag 1: Wat is de symptomatologie van toxoplasmose?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Algemene patiëntenpopulatie	Artikels geschreven voor het jaar 2010
Interventions	Vaststelling symptomen, klinisch onderzoek	
Professionals	Huisartsen	
Outcomes	Diagnose/klinisch vermoeden van toxoplasmose	
Healtcare Setting	Huisartsenpraktijk	Ziekenhuissetting

Klinische vraag 2: Welke test is geïndiceerd voor de diagnostiek van toxoplasmose?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Patiënten met klinisch vermoeden van toxoplasma infectie	Artikels geschreven voor het jaar 2010
Interventions	Serologisch onderzoek, PCR	
Professionals	Huisartsen	
Outcomes	Diagnose van toxoplasmose	
Healtcare Setting	Huisartsenpraktijk	Ziekenhuissetting

Stap 2: Zoeken naar relevante literatuur

Na het opstellen van de klinische vragen werd een literatuurstudie uitgevoerd naar relevante (inter)nationale richtlijnen en Belgische EBM publicaties. Deze zoektocht naar literatuur vond plaats in december 2015 en januari 2016.

(Inter)nationale databases:

- Guidelines International Network (Scotland – www.g-i-n.net)
- Nationale Guideline Clearinghouse (USA – www.guideline.gov)
- Evidence Search (UK – www.evidence.nhs.uk)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (Nederland – www.nhg.org)
- Trip Database (www.tripdatabase.com)
- Pubmed (USA - www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

Belgische EBM bronnen:

- Domus Medica (www.domusmedica.be)
- RIZIV Richtlijnen (http://inami.fgov.be)

- Richtlijnen Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (http://kce.fgov.be)
- Hoge Gezondheidsraad (www.health.belgium.be)
- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (België – www.bcfi.be)
- Farmaka: WZC Formularium (België – www.formularium.be)
- MINERVA (België – www.minerva-ebm.be)
- FOD Volksgezondheid (België - www.health.belgium.be)
- CEBAM (België - www.cebam.be)

Er werd rekening gehouden met volgende inclusiecriteria:

- artikels van het jaar 2010 of ouder
- Nederlands of Engels
- toepasbaar in eerste lijn
- gepubliceerd in erkende tijdschriften of opgesteld door officiële organisaties

Er werd gezocht met behulp van verschillende zoektermen: 'toxoplasmosis', 'toxoplasmosis diagnosis', 'toxoplasmosis serological diagnosis', 'toxoplasmosis treatment', 'toxoplasmosis screening'.
Uiteindelijk selecteerden we 4 richtlijnen en 6 artikels (andere EBM literatuur: meta-analyses, reviews,…) voor verdere screening.

	Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	**Organisatie**	**Land**	**Jaar**
1	Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening and treatment	SOGC	Canada	2013
2	Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap?	KCE	België	2015
3	Zwangerschapsbegeleiding	Domus Medica	België	2015

	Andere EBM literatuur (meta-analyses, reviews,…)	**Organisatie**	**Land**	**Jaar**
1	Diagnosis of toxoplasmosis and typing of Toxoplas-ma gondii	Parasites & vectors	China	2015
2	An overview of seventy years of research (1944-2014) on toxoplasmosis in Colombia, South America	Parasites & vectors	Colombia	2014
3	A review on human toxoplasmosis	Scand J Infect Dis		2012

4	Epidemiology of and diagnostic strategies for toxo-plasmosis	Clin Microbiol Rev	Frankrijk	2012
5	Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infec-tion. Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis.	Diagn Microbiol Infect Dis.	Frankrijk	2015

Stap 3: Screenen van de gevonden literatuur

De weerhouden literatuur werd vervolgens onderworpen aan een grondige screening. Er werd gecontroleerd of de richtlijnen en artikels voldeden aan de vooropgestelde inclusiecriteria en of er een antwoord werd gegeven op de klinische vragen.

Van de 4 richtlijnen hebben we besloten er 3 te selecteren om verder te onderwerpen aan het AGREE II instrument [3].

Van de andere EBM literatuur werden er 5 van de 6 artikels weerhouden.

Stap 4: Waarderen van de geselecteerde richtlijnen

Evaluatie van de richtlijnen a.d.h.v. AGREE II

De 3 geselecteerde richtlijnen werden geëvalueerd met behulp van het AGREE II instrument [3]. De richtlijnen werden door beide onderzoekers onafhankelijk van elkaar gewaardeerd en gescoord op basis van 23 vragen verdeeld over 6 domeinen.

Deze domeinen omvatten:

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

Aan elk domein wordt een score gegeven, op het einde wordt ook een totaal beoordeling gegeven aan de richtlijn. De scores van de beide onderzoekers werden nadien met elkaar vergeleken. Bij grote afwijking van de scores werd door middel van consensus een nieuwe score toebedeeld.

RICHTLIJN: Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening and treatment (SOGC) [4]				
OVERALL ASSESSMENT		4	5	REMARKS
Strongly recommend			X	

Recommend (with provisos / alterations)		X		Goede klinische info en aanbevelingen over toxoplasmose tijdens de zwangerschap. Weinig terug te vinden over de methodiek van de totstandkoming van de richtlijn.
Would not recommend				
Unsure				

RICHTLIJN: Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap? (KCE) [5]				
OVERALL ASSESSMENT		6	6	REMARKS
Strongly recommend		X	X	Duidelijke aanbevelingen rond onderzoeken tijdens de zwangerschap.
Recommend (with provisos / alterations)				
Would not recommend				
Unsure				

RICHTLIJN: Zwangerschapsbegeleiding (Domus Medica) [6]				
OVERALL ASSESSMENT		6	6-7	REMARKS
Strongly recommend		X	X	
Recommend (with provisos / alterations)				
Would not recommend				
Unsure				

Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen en van Belgische EBM informatie

Per klinische vraag worden de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen genoteerd in de matrix. Voor elk van deze aanbevelingen wordt de onderliggende evidentie en de graad van aanbeveling gecontroleerd. Dit is belangrijk om eventuele verschillen of gelijkenissen tussen de richtlijnen gemakkelijk te identificeren, hetgeen dan weer de basis vormt voor discussie rond de klinische relevantie van elke aanbeveling.

Niet alle richtlijnen gebruiken dezelfde vorm van waardering van bewijskracht. Idealiter wordt een GRADE gebruikt, maar soms past men een andere methode toe.

De 3 richtlijnen werden genoteerd in de matrix. Voor elk van de aanbevelingen werd het niveau van bewijskracht en de graad van aanbeveling genoteerd, als ook verdere toelichting over de gebruikte methode.

De richtlijn 'Zwangerschapsbegeleiding' van Domus Medica [6] geeft geen antwoord op mijn klinische vragen betreffende symptomatologie en diagnostiek. In deze thesis wordt de richtlijn dus niet verder besproken, wel in het deel van mijn collega Caroline Claeys.

Hieronder vindt u de uitwerking van deze stap voor elke richtlijn per klinische vraag.
De legende voor de graad van aanbeveling en niveau van evidentie is terug te vinden in bijlage 1, tabel 1.

Klinische vraag 1: Wat is de symptomatologie van toxoplasmose?

DUODECIMRICHTLIJN TOXOPLASMOSE 2013 [2]

- Aanbeveling:

  Acquired infection is usually asymptomatic in a basically healthy patient. The incubation period of a symptomatic infection is 10–14 (–21) days. When symptoms exist, lymphadenopathy is the most common manifestation. Toxoplasma infection is the cause in 3–7% of cases of clinically significant lymphadenopathy. Fever, fatigue, night sweats, sore throat and muscle pain are the most common symptoms. Hepatosplenomegaly and maculopapular rash may also occur. Atypical lymphocytes may be found in the peripheral blood.
    - Graad van aanbeveling: niet vermeld
    - Niveau van evidentie: niet vermeld
- Aanbeveling:

  In immunocompromised patients, the clinical manifestations are often severe. Patients may develop encephalitis, pneumonia or myocarditis, and the infection may be fatal. The clinical picture may sometimes be severe even in immunocompetent patients. Congenital toxoplasmosis is a generalized infection with symptoms of CNS inflammation. Retinochoroiditis is the most common lesion in ocular toxoplasmosis. Toxoplasmic eye disease has also been reported in association with acute infection.
    - Graad van aanbeveling: niet vermeld
    - Niveau van evidentie: niet vermeld

PAQUET ET AL., TOXOPLASMOSIS IN PREGNANCY: PREVENTION, SCREENING, AND TREATMENT [4]

De richtlijn bevat geen aanbevelingen betreffende symptomatologie.

GYSELAERS ET AL., WELKE ONDERZOEKEN ZIJN AANBEVOLEN BIJ EEN ZWANGERSCHAP? (KCE) [5]

De richtlijn bevat geen aanbevelingen betreffende symptomatologie.

Klinische vraag 2: Welke test is geïndiceerd voor de diagnostiek van toxoplasmose?

DUODECIMRICHTLIJN TOXOPLASMOSE 2013 [2]

- Aanbeveling:

  The diagnosis of primary infection is usually serological. Toxoplasma-specific IgG and IgM antibodies are first determined from one serum sample (1–2 ml). According to the result of the IgM test the avidity of IgG may be determined, and in infants also IgA. PCR examinations from the blood, cerebrospinal fluid, amniotic fluid or tissues can be determined if there are special indications.

  - Graad van aanbeveling: niet vermeld
  - Niveau van evidentie: niet vermeld

PAQUET ET AL., TOXOPLASMOSIS IN PREGNANCY: PREVENTION, SCREENING, AND TREATMENT [4]

- Aanbeveling:

  Suspected recent infection in a pregnant woman should be confirmed before intervention by having samples tested at a toxoplasmosis reference laboratory, using tests that are as accurate as possible and correctly interpreted.

  - Graad van aanbeveling: B
  - Niveau van evidentie: II-2
- Aanbeveling:

  If acute infection is suspected, repeat testing should be performed within 2 to 3 weeks, and consideration given to starting therapy with spiramycin immediately, without waiting for the repeat test results.

  - Graad van aanbeveling: B
  - Niveau van evidentie: II-2
- Aanbeveling:

  Amniocentesis should be offered to identify Toxoplasma gondii in the amniotic fluid by polymerase chain reaction (a) if maternal primary infection is diagnosed, (b) if serologic testing cannot confirm or exclude acute infection, or (c) in the presence of abnormal ultrasound findings (intracranial calcification, microcephaly,hydrocephalus, ascites, hepatosplenomegaly, or severe intrauterine growth restriction).

  - Graad van aanbeveling: B
  - Niveau van evidentie: II-2
- Aanbeveling:

  Amniocentesis should not be offered for the identification of Toxoplasma gondii infection at less than 18 weeks' gestation and should be offered no less than 4 weeks after suspected acute maternal infection to lower the occurrence of false-negative results.

  - Graad van aanbeveling: D

- Niveau van evidentie: II-2

GYSELAERS ET AL., WELKE ONDERZOEKEN ZIJN AANBEVOLEN BIJ EEN ZWANGERSCHAP? (KCE) [5]

- Aanbeveling:

  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
  - Niveau van evidentie: zeer laag

Waardering van de aanbevelingen op courantheid

Richtlijnen van goede kwaliteit kunnen snel gedateerd zijn. Indien dit het geval blijkt te zijn, moet er gezocht worden naar recentere informatie. Daarom werd nagegaan of alle belangrijke evidence geciteerd werd in de richtlijn, en zo niet, welke recente referenties in aanmerking genomen zouden moeten worden.

Concreet betekent dit dat we eerst gezocht hebben naar eventuele updates van de richtlijnen. Er bleken echter geen update rapporten aanwezig te zijn. Daarom zochten we verder naar relevante recente literatuur via de Cochrane database en via Pubmed. Een groot deel van deze literatuur hadden we reeds gevonden tijdens ons eerder literatuuronderzoek (stap 2 en 3).

Klinische vraag 1: Wat is de symptomatologie van toxoplasmose?

DUODECIMRICHTLIJN TOXOPLASMOSE 2013 [2]

- Zoekstrategie:

  De zoekstrategie wordt niet beschreven. De literatuur vermeld in de referenties is eerder gedateerd: alle artikels zijn van jaartal 2000 of ouder.

PAQUET ET AL., TOXOPLASMOSIS IN PREGNANCY: PREVENTION, SCREENING, AND TREATMENT [4]

De richtlijn bevat geen aanbevelingen betreffende symptomatologie.

GYSELAERS ET AL., WELKE ONDERZOEKEN ZIJN AANBEVOLEN BIJ EEN ZWANGERSCHAP? (KCE) [5]

De richtlijn bevat geen aanbevelingen betreffende symptomatologie.

Klinische vraag 2: Welke test is geïndiceerd voor de diagnostiek van toxoplasmose?

DUODECIMRICHTLIJN TOXOPLASMOSE 2013 [2]

- Zoekstrategie:

  De zoekstrategie wordt niet beschreven. De literatuur vermeld in de referenties is eerder gedateerd: alle artikels zijn van jaartal 2000 of ouder.
- Volgende referenties kunnen in acht genomen worden bij eventuele adaptatie:
  - Villard et al., Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection. Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. [7]
  - Robert-Gagnaux, Dardé, Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. [8]
  - Geita Saadatnia, Majid Golkar, A review on human toxoplasmosis. [9]

PAQUET ET AL., TOXOPLASMOSIS IN PREGNANCY: PREVENTION, SCREENING, AND TREATMENT [4]

- Zoekstrategie:

  Er werd gezocht in 'The Cochrane Library' en 'Medline' naar artikels gepubliceerd in het Engels, van 1990 tot het heden, gerelateerd aan toxoplasmose en zwangerschap.
  Bijkomende artikels werden gevonden via referenties van deze artikels.
  (Meerdere referenties betreffende diagnostische tests voor toxoplasmose, echter wel enkele oudere artikels (meer dan 10 jaar oud)).
- Volgende referenties kunnen in acht genomen worden bij eventuele adaptatie:
  - Villard et al., Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection. Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. [7]
  - Robert-Gagnaux, Dardé, Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. [8]
  - Geita Saadatnia, Majid Golkar, A review on human toxoplasmosis. [9]

GYSELAERS ET AL., WELKE ONDERZOEKEN ZIJN AANBEVOLEN BIJ EEN ZWANGERSCHAP? (KCE) [5]

- Zoekstrategie:

  Er werd gezocht in 'Medline', 'Embase', 'The Cochrane Library'. De aanbeveling over toxoplasmose werd gebaseerd op 2 recente meta-analyses.
- Volgende referenties kunnen in acht genomen worden bij eventuele adaptatie:

  Niet van toepassing. Alle belangrijke evidence werd geciteerd.

Waardering van de aanbevelingen op samenhang

De beoordeling van de samenhang van een aanbeveling omvat nazicht van de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag, evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd, en evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling.

Klinische vraag 1: Wat is de symptomatologie van toxoplasmose?

DUODECIMRICHTLIJN TOXOPLASMOSE 2013 [2]

- Consistentie van de zoekstrategie met de klinische vraag:
  De zoekstrategie wordt niet beschreven.
- Consistentie geselecteerde evidence versus interpretatie en samenvatting van de auteurs:
  De beschrijving van de symptomatologie gebeurde consistent met de huidige literatuur, echter deze informatie is niet duidelijk terug te vinden in de referenties die vermeld staan in de richtlijn. Mogelijk werden nog andere bronnen geraadpleegd waarvan de referenties niet genoteerd staan in de richtlijn.
- Consistentie samenvatting van de evidence versus geformuleerde aanbeveling:
  De informatie betreffende symptomatologie wordt uitgebreid besproken in de richtlijn, maar het is echter moeilijk om hier rond een aanbeveling te formuleren. Voor de uitwerking van mijn klinische vraag heb ik me dus gebaseerd op de alinea in de richtlijn over symptomatologie. Zoals reeds beschreven bij de vorige vraag, is deze informatie correct volgens de huidige literatuur, maar valt het niet steeds terug te vinden in de gebruikte referenties.

PAQUET ET AL., TOXOPLASMOSIS IN PREGNANCY: PREVENTION, SCREENING, AND TREATMENT [4]

De richtlijn bevat geen aanbevelingen betreffende symptomatologie.

GYSELAERS ET AL., WELKE ONDERZOEKEN ZIJN AANBEVOLEN BIJ EEN ZWANGERSCHAP? (KCE) [5]

De richtlijn bevat geen aanbevelingen betreffende symptomatologie.

Klinische vraag 2: Welke test is geïndiceerd voor de diagnostiek van toxoplasmose?

DUODECIMRICHTLIJN TOXOPLASMOSE 2013 [2]

- Consistentie van de zoekstrategie met de klinische vraag:
  De zoekstrategie wordt niet beschreven.
- Consistentie geselecteerde evidence versus interpretatie en samenvatting van de auteurs:
  Er bestaat consistentie tussen de evidentie en de informatie uit de richtlijn. De huidige literatuur beschrijft inderdaad serologie als eerste stap in de diagnostiek naar toxoplasmose. Ook wat betreft het bepalen van de IgG aviditeit en het uitvoeren van PCR op amnionvocht komt de literatuur overeen.
- Consistentie samenvatting van de evidence versus geformuleerde aanbeveling:
  De aanbeveling bevat correcte informatie, consistent met de evidence. Toch is de aanbeveling eerder bondig en zou het naar mijn mening vollediger uitgewerkt kunnen

worden (bv. interpretatie van serologische testen, al dan niet testen herhalen ter confirmatie, indicaties voor PCR-test, enz).

PAQUET ET AL., TOXOPLASMOSIS IN PREGNANCY: PREVENTION, SCREENING, AND TREATMENT [4]

- Consistentie van de zoekstrategie met de klinische vraag:
  Er werd gezocht in 'The Cochrane Library' en 'Medline' naar artikels gepubliceerd in het Engels, van 1990 tot het heden, gerelateerd aan toxoplasmose en zwangerschap.
  Bijkomende artikels werden gevonden via referenties van deze artikels.
- Consistentie geselecteerde evidence versus interpretatie en samenvatting van de auteurs:
  De evidence uit de referenties betreffende diagnostiek komt goed overeen met hetgeen beschreven wordt in de richtlijn. In alle artikels, en ook in de richtlijn, wordt serologisch onderzoek aangeraden als eerste stap in het diagnostisch onderzoek. Ook bij screening naar toxoplasmose worden serologische testen gebruikt.
  De literatuur raadt inderdaad een herhalingstest aan na 2-3 weken in geval van vermoeden van acute infectie.
  PCR op amnionvocht wordt aanbevolen om foetale infectie te verifiëren.
- Consistentie samenvatting van de evidence versus geformuleerde aanbeveling:
  Deze aanbeveling vermeldt correcte informatie, consistent met de samenvatting van de evidence. Echter, naar mijn mening wordt er in de aanbeveling zelf niet specifiek genoeg vermeld welke testen er uitgevoerd moeten worden bij vermoeden van toxoplasmose. De huidige aanbeveling is echter niet foutief, gewoon niet gedetailleerd genoeg.

GYSELAERS ET AL., WELKE ONDERZOEKEN ZIJN AANBEVOLEN BIJ EEN ZWANGERSCHAP? (KCE) [5]

- Consistentie van de zoekstrategie met de klinische vraag:
  Zoekstrategie: Er werden 10 onderzoeksvragen opgesteld. Veel van deze onderzoeksvragen hebben betrekking op het gebruik van tests voor het screenen op of stellen van de diagnose van een bepaalde aandoening of ziekte. Voor elke vraag werd de zoektocht naar literatuur uitgevoerd in 'Medline', 'Embase' en 'The Cochrane Library'.
  Naast de 10 volledige zoekvragen werden 24 vragen van de KCE-richtlijn 2004 in overweging genomen voor een update volgens de ADAPTE- methode.
- Consistentie geselecteerde evidence versus interpretatie en samenvatting van de auteurs:
  Bij het opstellen van de aanbevelingen werd gewerkt met bewijstabellen. Er bestaat weinig tot geen evidence die kan bewijzen dat herhaaldelijke serologische screening op toxoplasmose voordelen heeft voor het kind. De richtlijnontwikkelingsgroep heeft grondig de voor- en nadelen van screening tegen elkaar afgewogen vooraleer de aanbeveling te formuleren.

- Consistentie samenvatting van de evidence versus geformuleerde aanbeveling:
  De aanbevelingen liggen in dezelfde lijn met de citaten uit de evidence besproken in de tekst. Aangezien er geen evidence bestaat die kan bewijzen dat herhaaldelijke screening op toxoplasmose voordelen heeft voor het kind, wordt routinematig serologisch onderzoek dan ook niet aanbevolen door deze richtlijn.

Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

De aanbevelingen werden beoordeeld op toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. Volgende factoren worden hierbij in rekening genomen: doelgroep en patiëntengroep, tegemoetkoming aan de verwachtingen en voorkeuren van patiënten, toepasbaarheid in de Belgische praktijk (expertise, organisatie, terugbetaling, ondersteuning) en aanwezigheid van culturele conflicten die implementatie kunnen bemoeilijken.

Klinische vraag 1: Wat is de symptomatologie van toxoplasmose?

DUODECIMRICHTLIJN TOXOPLASMOSE 2013 [2]

Deze aanbeveling kan toegepast worden in de Belgische (huisartsen)praktijk.

PAQUET ET AL., TOXOPLASMOSIS IN PREGNANCY: PREVENTION, SCREENING, AND TREATMENT [4]

De richtlijn bevat geen aanbevelingen betreffende symptomatologie.

GYSELAERS ET AL., WELKE ONDERZOEKEN ZIJN AANBEVOLEN BIJ EEN ZWANGERSCHAP? (KCE) [5]

De richtlijn bevat geen aanbevelingen betreffende symptomatologie.

Klinische vraag 2: Welke test is geïndiceerd voor de diagnostiek van toxoplasmose?

DUODECIMRICHTLIJN TOXOPLASMOSE 2013 [2]

Deze aanbeveling kan toegepast worden in de Belgische (huisartsen)praktijk.

PAQUET ET AL., TOXOPLASMOSIS IN PREGNANCY: PREVENTION, SCREENING, AND TREATMENT [4]

Deze aanbeveling kan toegepast worden in de Belgische (huisartsen)praktijk. Zeker wat betreft van toxoplasmose. In België wordt namelijk ook serologisch onderzoek gebruikt voor de diagnostiek van toxoplasmose.

GYSELAERS ET AL., WELKE ONDERZOEKEN ZIJN AANBEVOLEN BIJ EEN ZWANGERSCHAP? (KCE) [5]

Deze aanbeveling kan toegepast worden in de Belgische (huisartsen)praktijk, het betreft namelijk een Belgische richtlijn.

Stap 5: Selecteren van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Op basis van voorgaande evaluaties wordt bepaald of de aanbevelingen van de huidige Duodecim richtlijn [2] al dan niet geadapteerd dienen te worden. Indien adaptatie nodig was, werd er beslist welke richtlijnen en/of aanbevelingen verder gebruikt worden in het adaptatieproces.

Hieronder vindt u per klinische vraag de aanbevelingen opgelijst en of ze al dan niet geadapteerd werden.

Klinische vraag 1: Wat is de symptomatologie van toxoplasmose?

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.

- aanbeveling werd niet geadapteerd

In immuun gecompromitteerde patiënten zijn de klinische manifestaties vaak ernstig, namelijk encefalitis, pneumonie of myocarditis.
Congenitale toxoplasmose is een gegeneraliseerde infectie met symptomen van CZS inflammatie.

- aanbeveling werd niet geadapteerd

Klinische vraag 2: Welke test is geïndiceerd voor de diagnostiek van toxoplasmose?

De diagnose van een primaire infectie gebeurt meestal serologisch. Toxoplasma-specifieke IgG en IGM antilichamen worden bepaald op een serum staal (1-2ml). Afhankelijk van het resultaat van de IgM test kan de aviditeit van IgG worden bepaald, en bij zuigelingen ook IgA. PCR onderzoek van bloed, cerebrospinaal vocht, amnionvocht of weefsel kan uitgevoerd worden in speciale indicaties.

- aanbeveling werd geadapteerd:
    - 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)
    - 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)
    - Specifieke testen zoals IgG-aviditeit kunnen gebruikt worden om de timing van de infectie te bepalen. (GRADE I-B)

    - 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)
- bronnen:
    - Paquet et al., Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment [4]
    - Villard et al., Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection. Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. [7]
    - Robert-Gagnaux, Dardé, Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. [8]
    - Geita Saadatnia, Majid Golkar, A review on human toxoplasmosis. [9]

Stap 6: Nazicht door de leescommissie

Alle gegevens van voorgaande stappen van mij en mijn collega werden samengevoegd in een gemeenschappelijke matrix. Deze matrix werd vervolgens opgestuurd naar de leescommissie van EBM PracticeNet ter evaluatie. De feedback was zeer positief en bijgevolg kregen we de toestemming om adaptatie voorstellen te maken.

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: Opmaken van een eerste versie

Vertrekkende vanuit de oorspronkelijke Duodecim richtlijn [2] wordt een eerste versie opgemaakt. De aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn werden vergeleken met de weerhouden aanbevelingen uit de matrix. Indien er tussen beiden belangrijke verschillen bestonden, werd besloten om de aanbeveling te adapteren, zo niet werd de aanbeveling behouden. Aan elke al dan niet aangepaste aanbeveling werd een niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling toegekend, dit gebeurde met behulp van het GRADE-systeem (bijlage 1, tabel 2).
Bovendien heb ik aan de hand van het artikel van Villard et al. [7] een diagnostische flowchart opgesteld die nuttig kan zijn bij het beoordelen van serologische testen voor toxoplasmose. Deze flowchart vormt een aanvulling voor de kernboodschappen die een antwoord geven op klinische vraag 2.

Klinische vraag 1: Wat is de symptomatologie van toxoplasmose?

KERNBOODSCHAPPEN

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 immuun gecompromitteerde patiënten zijn de klinische manifestaties vaak ernstig, namelijk encefalitis, pneumonie of myocarditis.
   Congenitale toxoplasmose is een gegeneraliseerde infectie met symptomen van CZS inflammatie.

TOELICHTING

In de meeste gevallen verloopt een acute toxoplasmose-infectie asymptomatisch en is spontaan herstel te verwachten. De incubatieperiode bedraagt 10 tot 14 (maximum 21) dagen.
Slechts een klein deel van de patiënten zal symptomen ontwikkelen, hetgeen zich meestal uit als een griepaal syndroom. Lymfadenopathie is de meest voorkomende manifestatie (in 3-7% van de gevallen). 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]

De klinische presentatie bij zwangere vrouwen is niet ernstiger dan bij niet-zwangeren. Echter bij immuun gecompromitteerde patiënten zijn de klinische manifestaties vaak ernstig. T. gondii kan encefalitis, myocarditis, pneumonie of hepatitis veroorzaken via acute infectie of reactivatie van een latente infectie. [4]

Primaire infectie van de moeder tijdens de zwangerschap kan congenitale toxoplasmose bij de baby tot gevolg hebben, aangezien T. gondii in staat is om de via de placenta de foetus te besmetten. Congenitale toxoplasmose is een gegeneraliseerde infectie met symptomen van CZS inflammatie, dit kan leiden tot retinochoroïditis, hydrocefalie, mentale retardatie, beroertes en zelfs overlijden van de foetus. Het risico op congenitale infectie en de ernst van de symptomen hangt samen met het moment van besmetting bij de moeder: vroeg in de zwangerschap bestaat een laag risico op congenitale toxoplasmose, echter indien toch besmetting zijn de symptomen des te ernstiger. [9]
Retinochoroïditis is de meest voorkomende laesie bij oculaire toxoplasmose.

Klinische vraag 2: Welke test is geïndiceerd voor de diagnostiek van toxoplasmose?

KERNBOODSCHAPPEN

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)

TOELICHTING

Serologische testen zijn de eerste stap in de diagnose, gebruik makend van bepaling van toxoplasma-specifieke IgG en IgM antilichamen op een serumstaal (1-2ml). Onderscheid moet gemaakt worden tussen een acute en een chronische infectie. [2,4]
Als IgG en IgM beiden negatief zijn, wijst dit op de afwezigheid van infectie, of een zeer recente acute infectie. Als IgG positief en IgM negatief is, wijst dit op een oude infectie (>1 jaar geleden). Als IgG en IgM beiden positief zijn, is het ofwel een recente infectie, ofwel een vals-positief resultaat [4,7]. (GRADE I-B)

Wanneer een acute infectie vermoed wordt, 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. Verwijzing naar tweede lijn is hierbij aangewezen [4]. (GRADE II-B)

Tijdens de zwangerschap kan het belangrijk zijn te weten wanneer de infectie plaatsvond, aangezien het risico op congenitale infectie en de ernst van de symptomen hiermee samenhangen. Specifieke testen zoals IgG-aviditeit kunnen gebruikt worden om de timing van de infectie te bepalen. IgG-aviditeit meet de sterkte van de IgG binding aan het organisme. De aviditeit shift meestal van laag naar hoog na ongeveer 4 à 5 maanden. Hoge aviditeit suggereert dat de besmetting minstens 4 à 5 maanden voordien heeft plaatsgevonden [4,7].

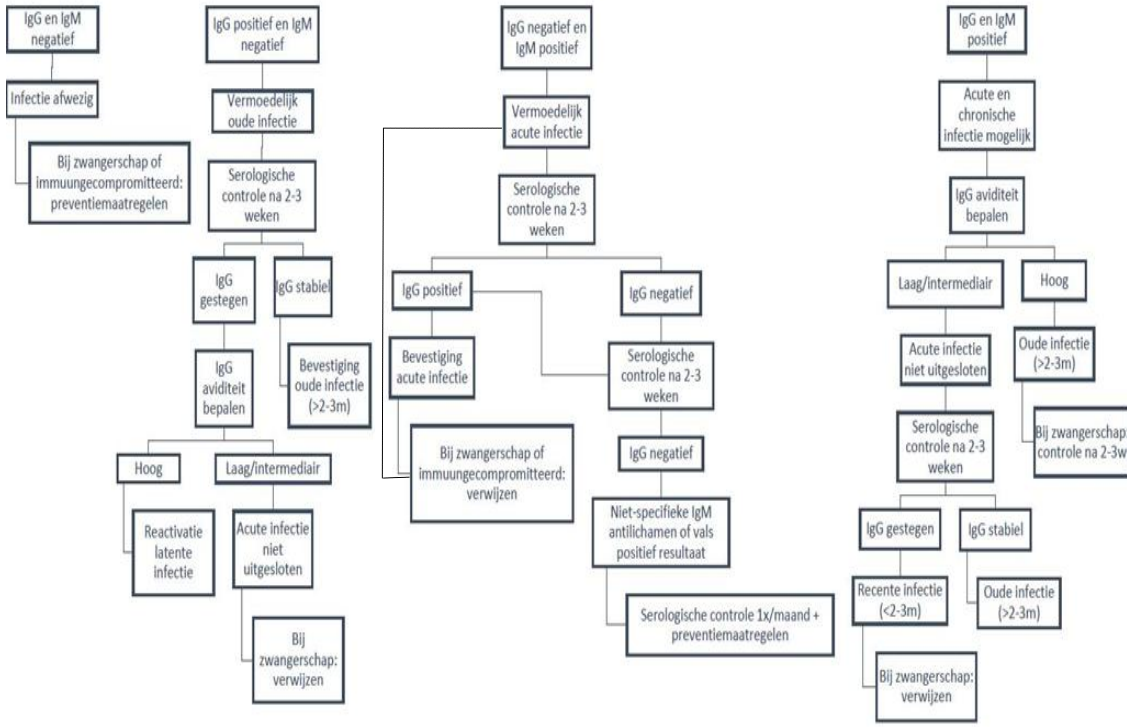
PCR onderzoek van bloed, cerebrospinaal vocht, amnionvocht of weefsel kan aangevraagd worden bij speciale indicaties. (GRADE II-B)

Tijdens de zwangerschap moet amniocentese aangeboden worden om Toxoplasma gondii te identificeren in het amnionvocht d.m.v. PCR. Indicaties voor PCR op amnionvocht zijn:

- maternale primaire infectie
- als serologie een acute infectie noch kan aantonen noch kan uitsluiten
- afwijkingen op echografie [4]

FLOWCHART

De flowchart werd gebaseerd op evidence uit het artikel van Villard et al. [7].



Fase 3: Implementatiefase

Stap 8: Peer review

In deze fase werd de geadapteerde richtlijn voorgelegd aan de doelgroep, namelijk huisartsen. In de periode februari-maart 2017 presenteerden we onze richtlijn aan 2 seminariegroepen, 1 LOK-groep en onze 2 opleidingspraktijken. Dit met als doel na te gaan of onze richtlijn toepasbaar is in de Belgische huisartsenpraktijk. Bovendien gaf ons dit de mogelijk om de opmerkingen van de huisartsen in kwestie te noteren en mee te nemen als discussiepunten.

Het voorstellen van de richtlijn gebeurde in verschillende stappen. Eerst werden de huisartsen aan een korte toets onderworpen, dit om een idee te krijgen over de algemene voorkennis over het onderwerp toxoplasmose (bijlage 5). Vervolgens werd een korte presentatie gegeven over het onderwerp toxoplasmose, het doel van ons ManaMa-project en de stappen die we reeds doorlopen

hebben (bijlage 6). Ten slotte werden de geadapteerde kernboodschappen voorgelegd en werd er gevraagd om deze te beoordelen op toepasbaarheid met behulp van de Likert-schaal (bijlage 7) [10].

Seminariegroepen

Mijn seminariegroep bestond uit uit 8 HAIO's en 1 stagecoördinator. De seminariegroep van mijn collega was samengeteld uit 7 HAIO's en 1 stagecoördinator.

Onderstaand vindt u de analyses van de peer review en de opmerkingen per klinische vraag.

RESULTATEN TOETSING VOORKENNIS

VRAAG		**Juist**	**Fout**
Symptomatologie			
	Antwoord A	17 (100%)	0
	Antwoord D	13 (76,5%)	4 (23,5%)
Diagnostiek		17 (100%)	0

Uit de resultaten van de toets kunnen we afleiden dat er over het algemeen een goede kennis is bij huisartsen over symptomatologie en diagnostiek van toxoplasmose.

De symptomatologie bij anderzijds gezonde patiënten, inclusief zwangere vrouwen, blijkt zeer goed gekend. Bij immuun gecompromitteerde patiënten kunnen de klinische manifestaties soms ernstiger zijn, dit had enkele deelnemers fout ingeschat.

Wat betreft de serologische diagnostiek van toxoplasmose is iedereen goed op de hoogte.

RESULTATEN TOEPASBAARHEID KERNBOODSCHAPPEN (VOLGENS LIKERT-SCHAAL)

	Blanco	**Zeker niet toepas-baar**	**Niet toepas-baar**	**Neutraal**	**Toepas-baar**	**Sterk toepas-baar**
Sympto-matologie				1 (5,9%)	12 (70,6%)	4 (23,5%)
Diagnostiek	1 (5,9%)				8 (47,1%)	8 (47,1%)
Diagnostiek flowchart	1 (5,9%)				8 (47,1%)	8 (47,1%)

Wat de kernboodschap over symptomatologie betreft geldt het algemeen oordeel 'toepasbaar' tot 'sterk toepasbaar'. De oorspronkelijke kernboodschap vermeldde: 'de incubatieperiode bedraag 10-14 (-21) dagen'. Dit werd als verwarrend beschouwd omdat 21 dagen tussen haakjes stond. Daarom werd besloten de vermelding tussen haakjes weg te laten uit de kernboodschap en deze enkel toe te lichten in de uitgebreidere tekst.

De aanbeveling betreffende diagnostiek werd als zeer duidelijk en nuttig beschouwd, hetgeen zich ook uit in de resultaten van de ondervraging. Een van de kritische vragen die hier naar boven kwam was: 'Hoe lang moet een (niet-zwangere) vrouw wachten om zwanger te worden na een acute

toxoplasmose-infectie?'. Ik heb dit niet letterlijk teruggevonden in de literatuur, het lijkt echter aan te raden te wachten tot seroconversie heeft opgetreden.
Er werd eveneens opgemerkt dat toxoplasmose regelmatig gemist wordt gezien het asymptomatische verloop in de meeste gevallen. Daarbij rees de vraag of we alle zwangere vrouwen met een verkoudheid zouden moeten testen op toxoplasmose. Ik vond echter geen evidence terug die dit aanbeveelt. Dit lijkt mij een vrij arbeidsintensief en kostelijk proces, met beperkte kosteneffectiviteit.
Een van de kernboodschappen raadt aan om bij vermoeden van een acute infectie de test te herhalen na 2-3 weken, tenzij bij zwangere vrouwen, dan kan overwogen worden om meteen de behandeling te starten. Bij navraag in de seminariegroepen bleek dat bij een positief IgM tijdens de zwangerschap iedereen meteen contact zou opnemen met de gynaecoloog ter doorverwijzing en niemand het resultaat van de herhalingstest zou afwachten. Na deze opmerking werd de mogelijkheid tot snellere doorverwijzing of onmiddellijke start van behandeling in geval van zwangerschap toegevoegd in de diagnostische flowchart door middel van een stippellijn.

De diagnostische flowchart werd door iedereen positief onthaald: men vond het een zeer duidelijke, handige en gebruiksvriendelijke flowchart. Men stelde voor om hiervan een steekkaart te maken, hetgeen het gebruik in de dagelijkse praktijk zou bevorderen.

Opleidingspraktijken

Beide opleidingspraktijken bestonden telkens 1 praktijkopleider en 1 collega huisarts.
Onderstaand vindt u de analyses van de peer review en de opmerkingen per klinische vraag.

RESULTATEN TOETSING VOORKENNIS

VRAAG		**Juist**	**Fout**
Symptomatologie			
	Antwoord A	4 (100%)	0
	Antwoord D	2 (50%)	2 (50%)
Diagnostiek		4 (100%)	0

De resultaten uit de opleidingspraktijken lijken in dezelfde lijn te liggen met deze uit de seminariegroepen. Een goede algemene voorkennis betreffende de symptomatologie en diagnostiek van toxoplasmose.

RESULTATEN TOEPASBAARHEID KERNBOODSCHAPPEN (VOLGENS LIKERT-SCHAAL)

	Blanco	**Zeker niet toepas-baar**	**Niet toepas-baar**	**Neutraal**	**Toepas-baar**	**Sterk toepas-baar**

Sympto-matologie					1 (25%)	3 (75%)
Diagnostiek					2 (50%)	2 (50%)
Diagnostiek flowchart					4 (100%)	

De kernboodschap over symptomatologie werd over het algemeen als sterk toepasbaar beschouwd. De eerste opmerking hierbij was dat het symptoom 'lymfadenopathie' mogelijk nog meer gespecifieerd kan worden, aangezien het bij toxoplasmose hoofdzakelijk gaat over lymfadenopathie in het hoofd-halsgebied. Een andere opmerking betrof de vermelding van het voorkomen van atypische lymfocyten in het perifere bloed. Strikt genomen is behoort dit niet tot de symptomatologie en betreft dit eerder al diagnostiek. Daarom werd deze zin geschrapt uit de kernboodschap en enkel toegelicht in de uitgebreidere tekst.

De aanbevelingen rond diagnostiek werden als 'toepasbaar' tot 'sterk toepasbaar' benoemd.
Bij de zin 'Als IgG en IgM beiden positief zijn, is het ofwel een recente infectie, ofwel een vals-positief resultaat', werd de vraag gesteld wat de kans is op een vals-positief resultaat. Naar aanleiding van deze vraag heb ik de specificiteit en de sensitiviteit van de serologische testen opgezocht. Dit blijkt echter sterk afhankelijk van het soort test dat men gebruikt. Er bestaan namelijk verschillende methoden om toxoplasmose-antilichamen te bepalen, bijvoorbeeld de latex agglutinatie test, indirecte hemagglutinatie test, directe agglutinatie test, ELISA, western blotting, enz. Het soort test dat men besluit te gebruiken kan verschillen naargelang het gaat om screening, confirmatie of research. Sommige testen zijn enkel beschikbaar in gespecialiseerde laboratoria [7,9].

LOK-groep

Op de LOK-vergadering waren 7 aanwezigen, 3 hiervan werden reeds geïncludeerd in een van de vorige onderzoeksgroepen (seminariegroep of opleidingspraktijk).
Onderstaand vindt u de analyses van de peer review en de opmerkingen per klinische vraag.

RESULTATEN TOETSING VOORKENNIS

VRAAG		**Juist**	**Fout**
Symptomatologie			
	Antwoord A	4 (100%)	0
	Antwoord D	3 (75%)	1 (25%)
Diagnostiek		4 (100%)	0

Deze resultaten liggen opnieuw in dezelfde lijn met de resultaten van de toets bij de andere deelnemende groepen.

RESULTATEN TOEPASBAARHEID KERNBOODSCHAPPEN (VOLGENS LIKERT-SCHAAL)

	Blanco	Zeker niet toepas-baar	Niet toepas-baar	Neutraal	Toepas-baar	Sterk toepas-baar
Sympto-matologie					3 (75%)	1 (25%)
Diagnostiek					3 (75%)	1 (25%)
Diagnostiek flowchart	1 (25%)			1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)

De kernboodschappen betreffende symptomatologie en diagnostiek werden over het algemeen als toepasbaar beschouwd.

Over de symptomatologie had men enkel dezelfde opmerking die reeds gemaakt werd in de opleidingspraktijken, namelijk dat het voorkomen van atypische lymfocyten beter bij het onderdeel diagnostiek vermeld wordt in plaats van bij het onderdeel symptomatologie. Dit werd nadien dan ook zo aangepast.

Ook hier werd unaniem besloten dat men bij een positief IgM en IgG bij een zwangere vrouw meteen contact opneemt met de gynaecoloog en niet het resultaat van de herhalingstest afwacht. Eveneens kwam opnieuw de vraag over het al dan niet testen van toxoplasmose bij een zwangere vrouw met een verkoudheid.

Conclusie

In onderstaande tabellen werden de resultaten van alle onderzoeksgroepen gebundeld. In totaal werd de peer review dus uitgevoerd met 25 deelnemers.

RESULTATEN TOETSING VOORKENNIS

VRAAG		**Juist**	**Fout**
Symptomatologie			
	Antwoord A	25 (100%)	0
	Antwoord D	18 (72%)	7 (28%)
Diagnostiek		25 (100%)	0

RESULTATEN TOEPASBAARHEID KERNBOODSCHAPPEN (VOLGENS LIKERT-SCHAAL)

	Blanco	Zeker niet toepas-baar	Niet toepas-baar	Neutraal	Toepas-baar	Sterk toepas-baar
Sympto-matologie				1 (4%)	16 (64%)	8 (32%)
Diagnostiek	1 (4%)				13 (52%)	11 (44%)
Diagnostiek flowchart	2 (8%)			1 (4%)	13 (52%)	9 (36%)

Uit deze resultaten kunnen we concluderen dat de voorkennis over de symptomatologie en diagnostiek van toxoplasmose over het algemeen zeer goed is bij de huisartsen. Enkel de symptomatologie bij immuun gecompromitteerde patiënten was bij een beperkt aantal huisartsen minder goed gekend.

De meerderheid, namelijk 64%, van de peer reviewers vonden de kernboodschap rond symptomatologie toepasbaar en 32% van hen gaf de score 'sterk toepasbaar'.
Uit de opmerkingen hebben we weerhouden dat de maximum incubatieperiode van toxoplasmose die vermeld werd tussen haakjes, als verwarrend beschouwd werd. Daarom werd de kernboodschap zodanig aangepast dat enkel de gemiddelde incubatieperiode, namelijk 10-14 dagen, vermeld wordt.
Bovendien werd er opgemerkt vanuit de peer review dat het voorkomen van atypische lymfocyten in het perifere bloed strikt genomen niet tot de symptomatologie behoort. Vandaar dat dit eveneens weggelaten werd uit de kernboodschap en vanaf nu uitsluitend in de uitgebreidere toelichtende tekst genoteerd wordt.
De aanbeveling betreffende diagnostiek werd door 52% van de ondervraagden als toepasbaar beschouwd en door 44% als sterk toepasbaar.
Ook de diagnostische flowchart werd positief onthaald en werd toepasbaar (52%) tot sterk toepasbaar (36%) genoemd.
Uit de peer review bleek dat nagenoeg iedereen bij vermoeden van een acute toxoplasma-infectie bij een zwangere vrouw meteen contact zou opnemen met een gynaecoloog. Daarom werd in de flowchart de mogelijkheid om vroeger door te verwijzen, en dus niet de herhalingstest af te wachten, toegevoegd door middel van een stippellijn.

Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus

De laatste stap van de implementatiefase bestaat uit toetsing van de geadapteerde aanbevelingen in de eigen opleidingspraktijk. Wegens een lage incidentie van toxoplasmose (al dan niet bij zwangere vrouwen) was het niet mogelijk om casussen uit de eigen praktijk te analyseren.

Voortgaand op de feedback van de peer review leek het ons nuttig om een steekkaart over toxoplasmose op te stellen voor huisartsen. Ideaal zou zijn als deze steekkaart geïntegreerd kan worden in het Elektronisch Medisch Dossier (EMD) (bijlage 8). Het leek ons een goed idee om deze steekkaart te koppelen aan de ICPC-codes.
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 in mijn opleidingspraktijk, als in die van mijn collega Caroline Claeys, wordt er met het softwareprogramma CareConnect gewerkt. Zodanig zijn we op zoek gegaan naar een manier om onze steekkaart hierin te verwerken en zo mogelijk te coderen. In CareConnect bestaat de mogelijkheid om bestanden te uploaden en te coderen via de rubriek 'bibliotheek'. Bovendien is het mogelijk om de steekkaart door te sturen via het Lokaal Multidisciplinair Netwerk (LMN) naar verschillende huisartsen uit de regio. Op deze manier kan elke huisarts de steekkaart gebruiken en integreren in het EMD indien gewenst.

Wegens het weinig voorkomen van toxoplasmose in de huisartsenpraktijk en de beperkte tijd voorzien voor het voltooien van de implementatiefase van deze ManaMa-thesis, hebben we niet de mogelijkheid gehad om de integratie van de steekkaart in het EMD en de toepassing ervan in de praktijk te evalueren.

Stap 10: Finaal nazicht door de leescommissie

Op basis van de peer review is het mogelijk dat de oorspronkelijke kernboodschappen toch nog geadapteerd worden. Bijgevolg werden de kernboodschappen opnieuw voorgelegd aan de leescommissie van EBM PracticeNet ter goedkeuring.

Geadapteerde aanbeveling

Doelgroep

Deze richtlijn heeft als doel informatie te verschaffen omtrent toxoplasmose aan artsen in de eerste lijn.

Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie bevat betreffende de symptomatologie en diagnostiek geen restricties. Echter in het onderdeel behandeling en preventie werd de richtlijn toegespitst op zwangere vrouwen.

Klinische vragen

Aan de hand van de Duodecim richtlijn over toxoplasmose, geschreven in 2013 [1], stelde ik 2 klinische vragen op:

1. Wat is de symptomatologie van toxoplasmose?
2. Welke test is geïndiceerd voor de diagnostiek van toxoplasmose?

Kernboodschappen symptomatologie

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 immuun gecompromitteerde patiënten zijn de klinische manifestaties vaak ernstig, namelijk encefalitis, pneumonie of myocarditis.
   Congenitale toxoplasmose is een gegeneraliseerde infectie met symptomen van CZS inflammatie.

Toelichting

In de meeste gevallen verloopt een acute toxoplasmose-infectie asymptomatisch en is spontaan herstel te verwachten. De incubatieperiode bedraagt 10 tot 14 (maximum 21) dagen.
Slechts een klein deel van de patiënten zal symptomen ontwikkelen, hetgeen zich meestal uit als een griepaal syndroom. Lymfadenopathie is de meest voorkomende manifestatie (in 3-7% van de gevallen). 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. [1]

De klinische presentatie bij zwangere vrouwen is niet ernstiger dan bij niet-zwangeren. Echter bij immuun gecompromitteerde patiënten zijn de klinische manifestaties vaak ernstig. T. gondii kan encefalitis, myocarditis, pneumonie of hepatitis veroorzaken via acute infectie of reactivatie van een latente infectie. [2]

Primaire infectie van de moeder tijdens de zwangerschap kan congenitale toxoplasmose bij de baby tot gevolg hebben, aangezien T. gondii in staat is om de via de placenta de foetus te besmetten. Congenitale toxoplasmose is een gegeneraliseerde infectie met symptomen van CZS inflammatie, dit kan leiden tot retinochoroïditis, hydrocefalie, mentale retardatie, beroertes en zelfs overlijden van de foetus. Het risico op congenitale infectie en de ernst van de symptomen hangt samen met het moment van besmetting bij de moeder: vroeg in de zwangerschap bestaat een laag risico op congenitale toxoplasmose, echter indien toch besmetting zijn de symptomen des te ernstiger [3].

Retinochoroïditis is de meest voorkomende laesie bij oculaire toxoplasmose.

Kernboodschappen 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)

Toelichting

Serologische testen zijn de eerste stap in de diagnose, gebruik makend van bepaling van toxoplasma-specifieke IgG en IgM antilichamen op een serumstaal (1-2ml). Onderscheid moet gemaakt worden tussen een acute en een chronische infectie [1,2].

Als IgG en IgM beiden negatief zijn, wijst dit op de afwezigheid van infectie, of een zeer recente acute infectie. Als IgG positief en IgM negatief is, wijst dit op een oude infectie (>1 jaar geleden). Als IgG en IgM beiden positief zijn, is het ofwel een recente infectie, ofwel een vals-positief resultaat. (GRADE I-B) [2,4]

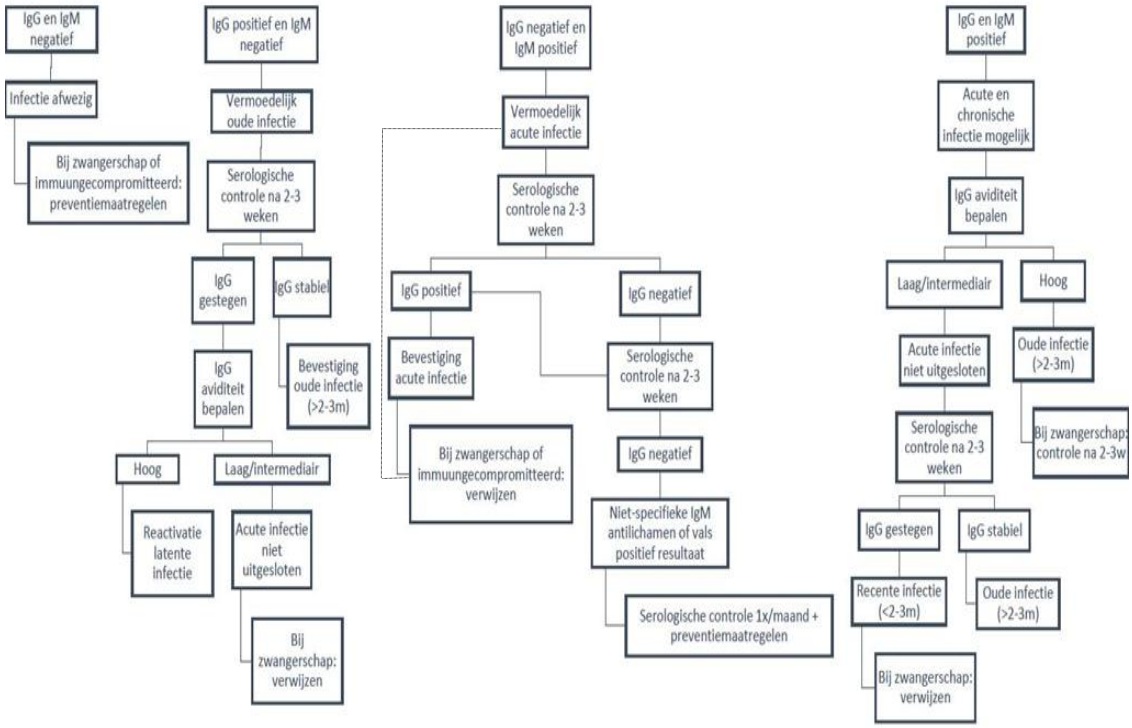
Wanneer een acute infectie vermoed wordt, is het aangeraden om de test te herhalen na 2 tot 3 weken. Een stijging in IgG-titers indiceert een recente infectie. Overweeg bij zwangere vrouwen om meteen behandeling te starten, zonder het resultaat van de herhalingstest af te wachten. Verwijzing naar tweede lijn is hierbij aangewezen [2]. (GRADE II-B)

Tijdens de zwangerschap kan het belangrijk zijn te weten wanneer de infectie plaatsvond, aangezien het risico op congenitale infectie en de ernst van de symptomen hiermee samenhangen. Specifieke testen zoals IgG-aviditeit kunnen gebruikt worden om de timing van de infectie te bepalen. IgG-aviditeit meet de sterkte van de IgG binding aan het organisme. De aviditeit shift meestal van laag naar hoog na ongeveer 4 à 5 maanden. Hoge aviditeit suggereert dat de besmetting minstens 4 à 5 maanden voordien heeft plaatsgevonden [2,4].

PCR onderzoek van bloed, cerebrospinaal vocht, amnionvocht of weefsel kan aangevraagd worden bij speciale indicaties. (GRADE II-B)
Tijdens de zwangerschap moet amniocentese aangeboden worden om Toxoplasma gondii te identificeren in het amnionvocht d.m.v. PCR. Indicaties voor PCR op amnionvocht zijn:

- maternale primaire infectie
- als serologie een acute infectie noch kan aantonen noch kan uitsluiten
- afwijkingen op echografie [2]

Aan de hand van het artikel van Villard et al. [4] werd een diagnostische flowchart opgesteld die nuttig kan zijn bij het beoordelen van de serologische testen voor toxoplasmose.



Basis voor de aanbeveling

Toelichting gebruikte evidentie

Gedurende de periode november 2015 tot en met maart 2016 werd een research gedaan naar artikels betreffende toxoplasmose. Hiervoor werden verscheidene databases gebruikt zoals G-I-N, guideline.gov, evidence.nhs.uk, Trip database, KCE, HGR-CSS, Minerva, Farmaka, RIZIV, BCFI, FOD Volksgezondheid, CEBAM en Pubmed. Rekening houdend met enkele exclusie criteria (o.a. jaartal publicatie, soort artikel en onderwerp) werden 3 richtlijnen weerhouden dewelke onder de loep werden genomen a.d.h.v. AGREE II [5]. Verder vonden we nog 6 andere evidence based artikels (meta-analyses, reviews,…) waarop we ons gebaseerd hebben. De evidentie werd vergeleken met de oorspronkelijke Finse duodecim richtlijn gepubliceerd in 2013 [1] 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. Bemerkingen werden mee opgenomen in de toelichting en zodanig werden enkele kernboodschappen over symptomatologie nog licht aangepast.

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. Geita Saadatnia, Majid Golkar, A review on human toxoplasmosis., Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2012; Early Online: 1–10
4. Villard et al., Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection. Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis., Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 84 (2016) 22-33
5. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.

Lijst van auteurs en belangenvermengingen

Prof. dr. K. Hendrickx, docent huisartsgeneeskunde aan de Universiteit Antwerpen, huisarts te Antwerpen.

Dr. De Souter Laura, huisarts in opleiding te Haasdonk.

Dr. Claeys Caroline, huisarts in opleiding te Deurne.

Discussie

Het adaptatieproces van deze Duodecim richtlijn over het onderwerp toxoplasmose heb ik persoonlijk als zeer leerrijk ervaren. Het heeft me meer inzicht gegeven in heel het proces van richtlijnontwikkeling. De adaptatie verliep volgens een gestructureerd stappenplan, opgesteld door EBM PracticeNet, 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 weinig richtlijnen voorhanden zijn. Andere evidence based artikels over toxoplasmose, zoals reviews, hebben we wel gevonden. De meeste literatuur beschrijft de diagnostiek, behandeling en screening bij zwangere vrouwen. Over toxoplasmose bij gezonde, niet zwangere, patiënten is de literatuur minder uitgebreid.
Over de indicatie van diagnostiek voor toxoplasmose bij anderzijds gezonde patiënten is eveneens nauwelijks evidence beschikbaar. De huisartsen dienen dus zelf te beslissen wanneer en hoe vaak ze serologische testen uitvoeren bij klinisch vermoeden van toxoplasmose.

Ten tweede dateerde de periode van literatuurstudie zich voornamelijk tot december 2015 en januari 2016. Indien er in de maanden nadien nog relevante evidentie is verschenen, werden deze niet opgenomen in het onderzoek.

Vervolgens is het zo dat de kernboodschappen betreffende diagnostiek die vermeld werden in de oorspronkelijke Duodecim richtlijn in principe niet als foutief beschouwd kunnen worden. Na evaluatie van de meest recente literatuur heb ik ondervonden dat alle kernboodschappen conform waren met de evidence. Echter, de structuur en de formulering van de aanbevelingen waren naar mijn mening eerder onduidelijk. Ook beschouwde ik de kernboodschap op bepaalde vlakken als onvolledig. Bovendien vond ik dat het toevoegen van een diagnostische flowchart een enorme meerwaarde kon bieden aan de richtlijn. Daarom werd er besloten om toch te adapteren.

Tot slot had de lage incidentie van toxoplasmose in de huisartsenpraktijk 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 en de beperkte tijd voorzien voor het voltooien van de implementatiefase van deze ManaMa-thesis.

Dankwoord

Graag zou ik nog een woord van dank richten aan mijn collega Caroline Claeys, mijn promotor Prof. Dr. Kristin Hendrickx en de leescommissie van 'EBM PracticeNet' 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

6. 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.
7. Duodecim, Toxoplasmose, Duodecim Medical Publications Ltd, 2013.
8. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.
9. Paquet et al., Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment, SOGC Clinical Practice Guideline, 2013, no 285.
10. Gyselaers et al., Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap?, KCE, 2015.
11. Dekker et al., Zwangerschapsbegeleiding, Domus Medica, 2015.
12. Villard et al., Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection. Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis., Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 84 (2016) 22-33
13. Robert-Gagnaux, Dardé, Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis., Clinical Microbiology Reviews 2012;25(2):264–296
14. Geita Saadatnia, Majid Golkar, A review on human toxoplasmosis., Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2012; Early Online: 1–10
15. Wikipedia, https://nl.wikipedia.org/wiki/Likertschaal

Bijlagen

Bijlage 1: Graden van aanbeveling

Key to evidence statements and grading of recommendations, using the ranking of the Canadian Task Force on Preventive Health Care	
Quality of evidence assessment	**Classification of recommendation**
I: Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial	A. There is good evidence to recommend the clinical preventive action
II-1: Evidence from well-designed controlled trials without randomization	B. There is fair evidence to recommend the clinical preventive action
II-2: Evidence from well-designed cohort (prospective or retrospective) or case–control studies, preferably from more than one centre or research group	C. The existing evidence is conflicting and does not allow to make a recommendation for or against use of the clinical preventive action; however, other factors may influence decision-making
II-3: Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of treatment with penicillin in the 1940s) could also be included in this category	D. There is fair evidence to recommend against the clinical preventive action
III: Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees	E. There is good evidence to recommend against the clinical preventive

Tabel 1

Bron: Paquet et al., Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment [4]

Graden van aanbeveling		Voordelen vs nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1A	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'
1B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	
1C	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'
2A	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'
2B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	

2C	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'

Tabel 2

Bron: 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 [1]

Bijlage 2: Protocol ethische commissie

Universiteit Antwerpen

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.

- naam: caroline claeys
- Universiteit van inschrijving: universiteit antwerpen
- Faculteit: geneeskunde
- Opleiding: master huisartsgeneeskunde
- telefoonnummer: 0472694950
- e-mail: carolineclaeys@hotmail.com
- naam: laura de souter
- Universiteit van inschrijving: universiteit antwerpen
- Faculteit: geneeskunde
- Opleiding: master huisartsgeneeskunde
- telefoonnummer:0472886378
- 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 EBM PracticeNet 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 EBM PracticeNet.
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 EBM PracticeNet 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 : [illegible]
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 : KRISTIN HEUDRIEU

~~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 : 100 Key Rammen
NAAM :
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

VOORZITTER
Prof. dr. Patrick Cras

SECRETARIAAT
tel: 03 821 35 44

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

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 immuun gecompromitteerden ontwikkelen altijd symptomen, voornamelijk koorts, vermoeidheid, lymfadenopathie, spierpijn en keelpijn. In gezonde personen verloopt de infectie asymptomatisch.

   d) In immuun gecompromitteerde 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

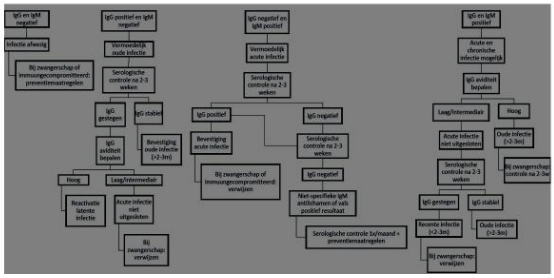
Wat is de symptomatologie van toxoplasmose?

- 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 immuun gecompromitteerde 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)

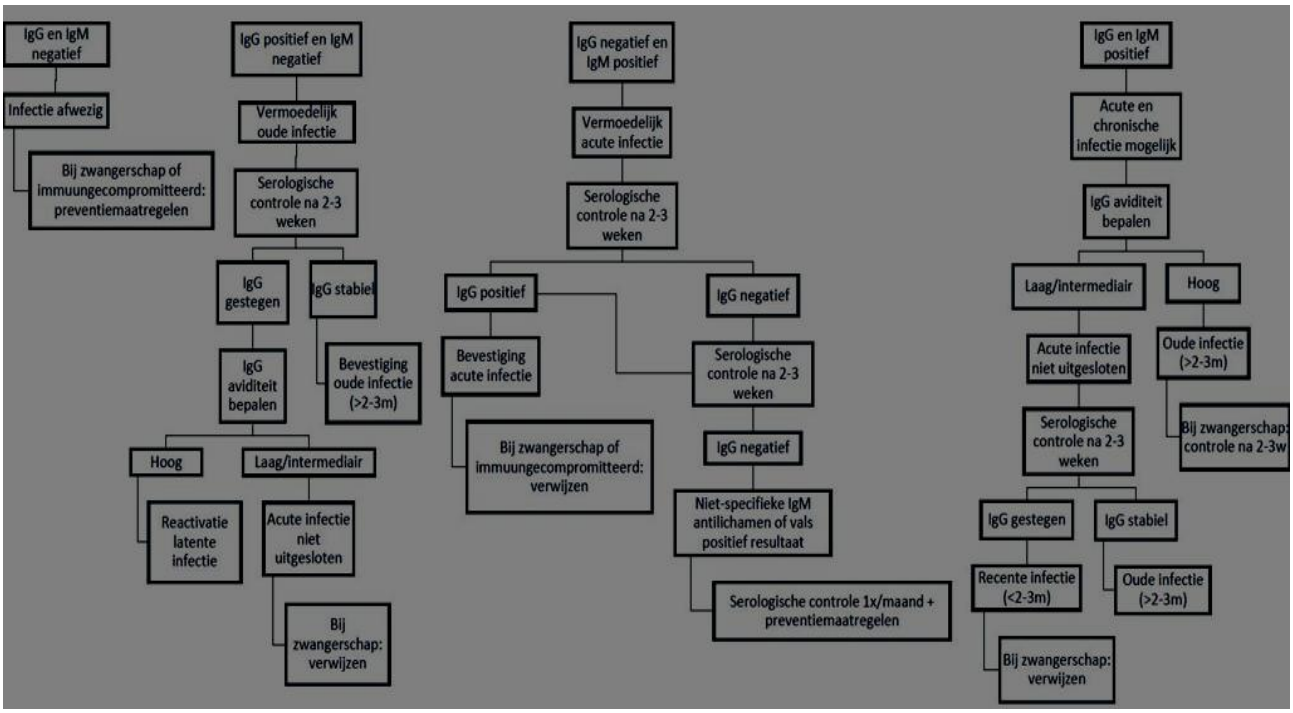
Vindt u deze kernboodschap toepasbaar in de Belgische zorgcontext?

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 immuun gecompromitteerde 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.	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**
1) 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.
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)	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

