ICHO VZW
INTERUNIVERSITAIR CENTRUM VOOR HUISARTSEN OPLEIDING

ADAPTATIE DUODECIM RICHTLIJN

GIARDIASIS

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

Janiek Brulmans, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Dr. Mieke Vermandere, Katholieke Universiteit Leuven
Praktijkopleiders: Dr. Ann Pilaet en Dr. Philippe Van Elsen, 'Huisartsenteam Den Els'
Mede-auteur: Dr. Sofie De Ferm

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar 2016-2018

ABSTRACT

Context
Giardia lamblia is een parasiet die wereldwijd voorkomt, vooral in tropische gebieden. Ook in België worden er infecties met Giardia Lamblia gezien. Om die reden wordt ervoor gekozen om de Finse Duodecimrichtlijn 'Giardiasis' aan te passen aan de Belgische zorgcontext. Na deze adaptatie worden de nieuwe aanbevelingen geïmplementeerd in de huisartsenpraktijk.

Onderzoeksvragen
Aan het begin worden er twee huisartsen-in-opleiding geselecteerd per onderwerp. Deze formuleren samen vier klinische vragen waarvan ieder er twee verder uitwerken. Deze masterproef geeft antwoord op de volgende klinische vragen: *'Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een primo-infectie door Giardia?'* en *'Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een recidiverende infectie door Giardia?'*.

Methode
In deze masterproef wordt er op de bestaande Duodecim richtlijn 'Giardiasis' de ADAPTE methodologie toegepast. De bovengenoemde klinische vragen worden opgesteld aan de hand van het PIPOH-model. Vervolgens vindt er een onafhankelijk literatuuronderzoek plaats naar bestaande richtlijnen die een antwoord kunnen bieden op de geformuleerde klinische vragen. De gevonden richtlijnen worden nadien beoordeeld met behulp van AGREE II. Daarbij worden de geselecteerde artikels gescoord op inhoud, courantheid, samenhang en toepasbaarheid. Alles wordt zorgvuldig bijgehouden in een matrix die wordt nagelezen door de leescommissie. Hierna volgt de adaptatiefase waar de aanbevelingen worden aangepast aan de Belgische zorgcontext met toekenning van een GRADE. Deze geadapteerde aanbevelingen worden getoetst bij verschillende artsen. Hun feedback wordt tenslotte gebruikt om een finale consensus te formuleren.

Resultaten
Uit de literatuurstudie blijven na screening twee richtlijnen over, die relevant zijn voor het adaptatieproces. Er vindt een minimale adaptatie van de aanbevelingen plaats. Met als doel het formuleren van aanbevelingen die een antwoord bieden op de klinische vragen. Medicatie die niet beschikbaar is in België wordt geschrapt en dosissen worden na een vergelijkende studie aangepast. Het betreft eerder sterke aanbevelingen met een matig tot laag niveau van bewijskracht door de beschikbaarheid van goede reviews maar het gebrek aan grote en kwaliteitsvolle studies die geïncludeerd werden. Na de peer review wordt er inhoudelijk niets meer veranderd. In de implementatiefase worden de nieuwe aanbevelingen aan een eerder kleine groep voorgesteld, er wordt besloten dat de aanbevelingen duidelijk geformuleerd zijn en toepasbaar in de dagdagelijkse praktijk.

Conclusie

In deze masterproef worden er twee nieuwe aanbevelingen geformuleerd enerzijds over de medicamenteuze behandeling bij een nieuwe diagnose van giardiasis anderzijds wat men dient te doen bij een recidief van giardiasis. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de huidige beschikbare richtlijnen en Belgische EBM-informatie. Er bestaat nog geen eenduidigheid over de eerstekeuzebehandeling. Daarom is er nood aan grotere en meer kwaliteitsvolle studies over de medicamenteuze behandeling van een infectie met Giardia in de toekomst. Alsook een meer uitgebreide toetsing aan huisartsengroepen is genoodzaakt om de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext te kunnen evalueren.

Trefwoorden

D70.A07.1 Giardiasis
D70.A07.1 Giardia lamblia infectie

INHOUDSOPGAVE

Abstract **2**

Inleiding **5**

Onderzoeksmethoden **6**

Fase 1: Screeningsfase *6*
Stap 1: Definiëren van de klinische vragen 6
Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen 6
Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen 6
Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen 7
Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 8
Stap 6: Nazicht door leescommissie 8

Fase 2: Adaptatiefase *9*
Stap 7: Eerste versie opmaken 9

Fase 3: Implementatiefase *9*
Stap 8: Peer review 9
Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus 9

Resultaten **10**

Fase 1: Screeningsfase *10*
Stap 1: Definiëren van de klinische vragen 10
Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen 11
Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen 12
Stap 4: Waardering van geselecteerde richtlijnen 12
Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 18
Stap 6: Nazicht door leescommissie 20

Fase 2: Adaptatiefase *21*
Stap 7: Eerste versie opmaken 21

Fase 3: Implementatiefase *23*
Stap 8: Peer review 23
Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus 25

Discussie **27**

Inzichten *27*

Sterktes en beperkingen *28*
Sterktes 28
Beperkingen 28

Besluit **30**

Dankwoord **31**

Gebruikte afkortingen **32**

Referenties **33**

Lijst van auteurs en belangenvermening **35**

Bijlagen ..... Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.

INLEIDING

Giardia lamblia is een eencellige parasiet die wereldwijd voorkomt, vooral in tropische gebieden. Maar ook in België worden er infecties met Giardia Lamblia gezien. Deze parasiet kleeft aan de binnenkant van de dunne darm. Besmetting gebeurt door contact met besmette stoelgang. Dit kan gebeuren door het eten of drinken van besmet voedsel of direct van mens of dier op mens. In koud water kan de parasiet tot twee à drie maanden overleven. Wanneer er sprake is van een gebrekkige persoonlijke hygiëne, heeft men een groter risico op infectie. De symptomatologie is zeer uiteenlopend van klachtenvrij tot hevige krampen en diarree. Meestal treden de eerste klachten een tot drie weken na infectie op. De diagnose kan gesteld worden door een parasitologisch onderzoek of antigeendetectie[1]. Hoewel het in België minder vaak voorkomt dan in ontwikkelingslanden, moet er toch aan gedacht worden bij langer bestaande diarree.

Op de dag van vandaag wordt er meer een meer gestreefd naar een praktijkvoering gebaseerd op wetenschappelijk bewijs. Daarvoor wordt er gezocht naar up to date richtlijnen die eenvoudig toe te passen zijn in de praktijk. Ebpracticenet (https://www.ebpnet.be) is een samenwerking tussen verschillende Belgische organisaties die allen streven naar evidence based medicine (EBM). Deze organisaties hebben de mogelijkheid om hun EBM-informatie online op een platform te zetten dat toegankelijk is voor alle zorgverleners van de eerste lijn in België. Vanuit Ebpracticenet worden er ook Duodecimrichtlijnen beschikbaar gesteld. Dit zijn EBM-richtlijnen gebaseerd op de Finse gezondheidszorg. Na een screening stelde de redactie van Ebpracticenet een lijst op met richtlijnen waarbij een herziening genoodzaakt is.

Het doel van deze masterproef is de oorspronkelijke richtlijn *'Giardiasis'*[2] kritisch te bekijken en volgens een vooraf bepaalde procedure aan te passen aan de Belgische zorgcontext. Als eerste wordt de bestaande Finse richtlijn *'Giardiasis'*[2] geëvalueerd op wetenschappelijke correctheid en toepasbaarheid in de Belgische context. Waar nodig worden er aanpassingen gedaan. Samen met mijn medeauteur Sofie De Ferm wordt er gekeken naar de symptomatologie, diagnosestelling en voorkeursbehandeling van giardiasis. In deze masterproef zal de voorkeursbehandeling van giardiasis beschreven worden, mijn collega Sofie De Ferm zal het hebben over de symptomatologie en diagnostiek in haar masterproef.

ONDERZOEKSMETHODEN

Het gehele adaptatieproces gebeurt volgens een nauwkeurig uitgeschreven procedure beschreven in het handboek 'Adaptatie Duodecim Richtlijnen'[3]. In dit handboek wordt gebruikt gemaakt van de 'ADAPTE-procedure', een internationaal instrument dat gebruikt wordt om bestaande richtlijnen te adapteren naar de lokale zorgcontext[4].
De methodiek wordt onderverdeeld in drie grote fases: de screenings-, adaptatie- en implementatiefase. Elke fase wordt nog eens opgedeeld in opeenvolgende stappen die hieronder verder worden beschreven.

Fase 1: Screeningsfase

Tijdens deze eerste fase van het adaptatieproces wordt de laatste versie van de Engelstalige Duodecim-richtlijn bekeken en selecteert men aanbevelingen die aangepast moeten worden.

Stap 1: Definiëren van de klinische vragen

Men selecteert twee subthema's waarvoor het zinvol is om een vergelijking met andere richtlijnen te maken. Hierna worden de subthema's vertaald in een PIPOH *(patient population, intervention, outcome, healtcare setting)*. Deze PIPOH wordt gebruikt als basis om je klinische vragen te formuleren. Deze PIPOH's vergemakkelijken de systematische zoektocht naar antwoorden op de klinische vragen in bestaande richtlijnen en Belgische EBM-publicaties.

Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen

Op basis van de gedefinieerde klinische vragen wordt er een zoekstrategie uitgestippeld, wat volledig onafhankelijk gebeurd. De gebruikte PIPOH-elementen worden vertaald naar vergelijkbare MESH *(medical subject headings)*-termen. Zo nodig worden er inclusie- of exclusiecriteria geformuleerd. Deze zoektocht gebeurt systematisch beginnend bij de database van *Guidelines International Network* (GIN) en vervolgens ook volgende databases zoals *National Guideline Clearinghouse* (NGC), *NHS guideline finder*, *Trip Database*, Nederlands Huisartsen Gennootschap (NHG) en *Guidelines Library*. Aanvullend wordt er nog gezocht op Belgische sites naar relevante EBM publicaties via het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), de Hogere Gezondsheidsraad (HGR), Minerva, Farmaka, het Rijkinstituut voor Ziekte-en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), het Belgisch centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) en de Federale Overheidsdienst (FOD) Gezondheidszorg.

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen

Allereerst gaat men een eerder oppervlakkige selectie doen door te kijken of de gevonden richtlijnen een antwoord bieden op de klinische vragen die geformuleerd zijn. Hierbij wordt rekening gehouden met de opgestelde inclusie- en exclusiecriteria. De overgebleven richtlijnen worden dan in de volgende stap meer uitgebreid gescreend.

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen

De bedoeling van deze stap is om na te gaan of elke individuele geselecteerde richtlijn afzonderlijk nog courant genoeg is, consistent is met de onderliggende evidentie en lokaal toepasbaar is. Op deze manier houdt men rekening met alle recente literatuur, de overeenkomst van de aanbevelingen met de evidentie alsook met de toepasbaarheid in België.

Stap 4.1: Evaluatie richtlijnen met AGREE II

Voor de waardering van de gevonden richtlijnen wordt het AGREE-instrument gebruikt[5]. Dit instrument werd ontwikkeld om de kwaliteit van richtlijnen te beoordelen. Men gebruikt hiervoor een vragenlijst die scoort op zes verschillende domeinen: het onderwerp en doel van de richtlijn, de betrokkenheid van belanghebbenden, de methodologie, de helderheid en presentatie, de toepassing en tot slot de onafhankelijkheid van de opstellers. Uiteindelijk worden er zo'n 23 vragen, verdeeld over zes domeinen, per richtlijn gescoord. Elke richtlijn wordt door beide auteurs onafhankelijk van elkaar gewaardeerd en gescoord. Deze waarderingen en scores worden nadien naast elkaar gelegd en bij afwijkende scores kan deze, door consensus tussen de twee auteurs, aangepast worden. Hierna is het mogelijk dat het essentieel is om richtlijnen uit de vorige stap alsnog uit te sluiten.

Stap 4.2: Inventariseer inhoud van de aanbevelingen

Om een overzicht te kunnen behouden van de verschillende aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen worden deze, per klinische vraag, opgelijst in een matrix. Dit maakt het gemakkelijker om eventuele verschillen of gelijkenissen sneller te identificeren. Ook het niveau van bewijskracht wordt, indien vermeld, toegevoegd aan deze matrix.

Stap 4.3: Waardeer aanbevelingen op samenhang

Om de samenhang van de aanbevelingen te kunnen beoordelen, is het essentieel om drie onderdelen te doorlopen. Men begint met het nakijken van de zoekstrategie en de focus op de klinische vraag. Hiervoor is het noodzakelijk om terug te keren naar de oorspronkelijke klinische vraag en zoekstrategie in de geselecteerde richtlijn. Er wordt gekeken naar onder andere de zoekperiode, inclusie/exclusie-criteria, onderzochte databases en gebruikte zoektermen. Dit kan soms het verschil in aanbevelingen verklaren omdat een andere zoekstrategie resulteert in andere literatuur die wordt gebruikt. Vervolgens wordt de samenhang geëvalueerd tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd. Tenslotte wordt de samenhang geëvalueerd tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling. Deze laatste twee zijn onontbeerlijke stappen in de evaluatie van de samenhang. Om dit te kunnen vergemakkelijken is het handig om de evidentietabellen bij de hand te hebben.

Stap 4.4: Waardeer aanbeveling op courantheid

In deze stap is voornamelijk de datum van publicatie van de gebruikte literatuur van belang omdat richtlijnen van goede kwaliteit snel gedateerd kunnen zijn. Als er sprake is van meer gedateerde informatie dan is het noodzakelijk dat er nog naar meer recente informatie gezocht wordt. Het is ook mogelijk dat er van een gevonden richtlijn reeds een update rapport verschenen is. Zo niet dan is de zoektocht naar informatie die gepubliceerd is na de publicatiedatum of uiterste zoekdatum, als die vermeld is bij de zoekstrategie van de richtlijn, aangewezen. Deze zoekstrategie gebeurt aan de hand van een watervalprocedure die start in de database van *Cochrane* (www.cochrane.org) , waar men naar systematic reviews zoekt. Als volgende stap wordt er verder gekeken via *MEDLINE* (www.pubmed.com). Om een systematische zoektocht te kunnen waarborgen, bepaalt men best op voorhand de PICO-elementen. PICO staat voor P(atient), I(ntervention), C(omparison) en O(utcome). Na het formuleren van een PICO wordt deze omgezet in MESH-termen, die zo nodig nog verder verfijnd wordt. Als na deze literatuurstudie blijkt dat er nieuwe evidentie bestaat die mogelijks invloed heeft op de aanbevelingen in de geselecteerde richtlijn dan kan er overwogen worden om de richtlijn alsnog te excluderen. Elke overweging wordt geregistreerd in de matrix.

Stap 4.5: Waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid

In de geselecteerde richtlijnen wordt de vermelde doelgroep en patiëntengroep nagekeken. Daarnaast wordt de wijze waarop de richtlijn tegemoetkomt aan de verwachtingen en voorkeuren van patiënten geëvalueerd. Alsnog wordt er gekeken naar de toepasbaarheid van de richtlijn in de Belgische zorgcontext en ook naar culturele factoren die de implementatie van de aanbeveling mogelijks in de weg staan[2].

Stap 4.6 Belgische EBM informatie

Na het doorlopen van de vorige stappen wordt er nu gekeken of er reeds EBM-informatie bestaat die een aanvullende waarde kunnen hebben op de aanbevelingen.

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Met behulp van de informatie uit de vorige stappen wordt er geëvalueerd welke aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn nood hebben aan een adaptatie. Hierbij wordt er een vergelijking gemaakt vanuit eigen klinische ervaring met de gevonden aanbevelingen onderling en met de Belgische wetenschappelijke informatie die voorhanden is.

Stap 6: Nazicht door leescommissie

Na het eerste jaar worden alle gegevens die reeds verzameld zijn (stap 1 tem stap 5), voorgelegd aan de leescommissie van EBPracticenet. Zij controleren het werkproces en de geselecteerde aanbeveling zodat indien nodig er nog aanpassingen kunnen gedaan worden vooraleer de eerste versie wordt opgemaakt.

Fase 2: Adaptatiefase

Na het doorlopen van de screeningsfase en de feedback van de leescommissie stelt men een eerste versie van de aanbevelingen op.

Stap 7: Eerste versie opmaken

Voor het uitwerken van de eerste versie van de nieuwe richtlijn wordt vertrokken vanuit de oorspronkelijke Duodecim richtlijn. De aanbevelingen geformuleerd door Duodecim worden elk vergeleken met de weerhouden aanbevelingen uit de matrix. Bij overeenkomst van de aanbevelingen wordt de inhoud ongewijzigd behouden. Indien de aanbevelingen niet overeenkomen worden deze geadapteerd waar nodig. Nadien wordt er voor elke aanbeveling een GRADE toegekend (bijlage 1). GRADE staat voor Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations. Dit is een manier om, door middel van een uniforme codering, een zicht te krijgen over de sterkte van de aanbeveling en de kwaliteit van de onderliggende evidentie. De bewijskracht formuleert men door een lettercode en de graad van aanbeveling wordt uitgedrukt in een cijfer.

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8: Peer review

Nadat de aanbevelingen geformuleerd zijn worden deze ter beoordeling voorgelegd aan een groep gebruikers. De opmerkingen worden gedocumenteerd en waar nodig worden er aanpassingen gedaan. In overleg met de promotor en praktijkopleider wordt er een keuze gemaakt hoe deze toetsing gebeurd. Voor dit onderzoek wordt een toetsing in de seminariegroep toegepast.

Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus

Tenslotte formuleert men een consensus voor de praktijk. Dit gebeurt door te kijken hoe deze nieuwe aanbevelingen kunnen toegepast worden in de eigen opleidingspraktijk. Er wordt gekozen voor het vertalen van de aanbeveling naar praktijkaanbevelingen en via een bevraging toetsen aan de hand van een visgraatmodel. Na de analyse wordt er een afspraak gemaakt voor de praktijk, indien deze niet overeenkomt met de richtlijn, is het van belang om aan te geven waarom en hoe deze afwijkt.

RESULTATEN

Alle resultaten zijn zorgvuldig bijgehouden in een matrix, deze kan opgevraagd worden bij de auteurs.

Fase 1: Screeningsfase

Stap 1: Definiëren van de klinische vragen

Na het lezen van de oorspronkelijke Finse aanbeveling *'Giardiasis'* (bijlage 2), worden er twee subthema's geselecteerd die zinvol lijken om aan te passen aan de Belgische zorgcontext. De geselecteerde subthema's zijn enerzijds de symptomatologie en diagnostiek van giardiasis en anderzijds de medicamenteuze voorkeursbehandeling ervan. In deze masterproef zal er dieper worden ingegaan op de voorkeursbehandeling van giardiasis. Een antwoord op de andere onderdelen worden behandeld door collega Sofie De Ferm. Hierna wordt het subthema vertaald in een PIPOH alsvolgt met bijbehorende klinische vragen:

Geselecteerde klinische vraag 3 voor review: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een primo-infectie door Giardia?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	patiënt met primo-infectie door Giardia	patiënt met recidiverende infectie door Giardia
Interventions	medicamenteuze behandeling	geen medicamenteuze behandeling
Professionals	(huis)artsen	
Outcomes	genezing	geen genezing
Healthcare Setting	geïndustrialiseerde landen	ontwikkelingslanden

Geselecteerde klinische vraag 4 voor review: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een recidiverende infectie door Giardia?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	patiënt met recidiverende infectie door Giardia	patiënt met primo-infectie door Giardia
Interventions	medicamenteuze behandeling	geen medicamenteuze behandeling
Professionals	(huis)artsen	
Outcomes	genezing	geen genezing
Healthcare Setting	geïndustrialiseerde landen	ontwikkelingslanden

De volgende klinische vragen worden besproken in de masterproef van Sofie De Ferm:

Geselecteerde klinische vraag 1 voor review: Met behulp van welke (technische) onderzoeken stel je de diagnose van giardiasis bij een patiënt met diarree in de eerste lijn?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	patiënt met diarree	patiënt zonder diarree
Interventions	technisch onderzoek	geen technisch onderzoek
Professionals	(huis)artsen	
Outcomes	diagnose giardiasis	geen diagnose giardiasis
Healthcare Setting	geïndustrialiseerde landen	ontwikkelingslanden

Geselecteerde klinische vraag 2 voor review: Welke kenmerken/symptomen bij patiënten met diarree wijzen op giardiasis?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	patiënt met diarree	patiënt zonder diarree
Interventions	anamnestische/klinische tekens	geen anamnestische/klinische tekens
Professionals	(huis)artsen	
Outcomes	diagnose giardiasis	geen diagnose giardiasis
Healthcare Setting	geïndustrialiseerde landen	ontwikkelingslanden

Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen

In januari 2017 gebeurde de zoektocht naar relevante richtlijnen, volgens een systematische zoekstrategie. De klinische vragen werden vertaald in volgende MESH termen: diarrhea, diarrhoea, Giardia en diarree. Zie matrix voor de resultaten van deze zoektocht.

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen



De 7 weerhouden richtlijnen zijn:

1. NHG-standaard: Acute diarree[6]
2. Richtlijn infectieziektenbestrijding Vlaanderen: Giardiasis[1]
3. Foodborne disease outbreaks: guidelines for investigation and control[7]
4. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children[8]
5. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective in Europe[9]
6. Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea[10]
7. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition[11]

Uiteindelijk wordt beslist om de laatste twee richtlijnen te schrappen omdat deze niet recent genoeg zijn. Dit maakt dat er uiteindelijk nog vijf richtlijnen geselecteerd worden voor de AGREE II op toe te passen[5].

Stap 4: Waardering van geselecteerde richtlijnen

In deze stap worden de zeven geselecteerde richtlijnen gewaardeerd volgens de stappen die hierboven reeds beschreven zijn. In dit script zullen de resultaten van mijn klinische vragen kort besproken worden. Een volledig overzicht van deze stappen zijn terug te vinden in de matrix. De aanbevelingen zullen per klinische vraag kort besproken worden.

Stap 4.1: Evaluatie richtlijnen met AGREE II

De vijf geselecteerde richtlijnen worden door ons beiden onafhankelijk gescoord met het AGREE-instrument[5]. Zie matrix voor een volledig overzicht van deze evaluatie. Hierdoor wordt duidelijk dat de WHO-richtlijn[7] wel een goede richtlijn is maar dat er slechts op één van de vier klinische vragen een antwoord wordt gegeven. Bij de espghan-richtlijn[8] wordt er opgemerkt dat de doelgroep enkel kinderen hanteert. Tenslotte ziet men dat in de WGO-richtlijn[9] de inhoud niet relevant genoeg is voor onze onderzoeksvragen. Om die reden worden de drie bovengenoemde richtlijnen geëxcludeerd en worden er twee over gehouden namelijk de NHG-richtlijn[6] en de richtlijn van Agentschap Zorg en Gezondheid[1].

Stap 4.2: Inventariseer inhoud van de aanbevelingen

Per klinische vraag wordt de inhoud van elke aanbeveling opgelijst. In de matrix wordt dit per richtlijn besproken.

Klinische vraag 3: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een primo-infectie door Giardia?	
Duodecim	*The most effective drugs are metronidazole (for adults 250–750 mg × 3 for 5–7 days, for children 25–40 mg/kg/day as an oral suspension divided into 2–3 doses for 5–7 days), tinidazole (a single dose of 2 g, for children a single dose of 50 mg/kg but not exceeding 2 g) and albendazole (400 mg × 1 for 5 days); these drugs provide cure for over 90% of the patients* (bijlage 2).
NHG-standaard	Metronidazol 4 tabl 500 mg 1 dd gedurende minimaal 3 dagen. Kinderen 1 maand-18 jaar: oraal 50 mg/kg per dag in 1 dosis, gedurende 3 dagen. Alternatief behandelschema: oraal 15-20 mg/kg per dag in 3 doses, gedurende 7-10 dagen[6].
Richtlijn AZG	Bij de keuze van de therapie wordt de voorkeur gegeven aan de nitro-imidazol verbinding met metronidazol (Flagyl)[1].

Klinische vraag 4: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een recidiverende infectie door Giardia?	
Duodecim	*In relapses, a longer course of metronidazole with a higher dose is often efficient (up to 800 mg 3 times daily for 3 weeks). The sensitivity of Giardia to metronidazole or tinidazole may be decreased* (bijlage 2). If Giardia cysts are found in the faeces despite several treatment attempts and despite the treatment of close contacts, the patient is treated with quinacrine (100 mg 3 times daily for 5 days; special regulations may apply). A specialist in infectious diseases should be consulted (bijlage 2).
NHG-standaard	Geeft hier geen antwoord op
Richtlijn AZG	Als mogelijke oorzaken van 'treatment failure' zijn onder meer beschreven gebrek aan therapietrouw en resistentie van de Giardiastammen tegen metronidazol. Het is raadzaam een controle parasitologisch fecesonderzoek te (laten) verrichten ongeveer tien dagen na therapie; zeker indien de patiënt niet opknapt. Daarnaast is het van belang dat men zich realiseert dat bij sommige patiënten de zogenaamde post-Giardia-lactose-intolerantie de oorzaak kan zijn van het persisteren van de klachten[1].

Stap 4.3: Waardeer aanbevelingen op samenhang

De samenhang wordt beoordeeld op basis van drie onderdelen zoals hierboven beschreven staat.

In de oorspronkelijke Duodecimrichtlijn zijn er slechts weinig gegevens beschikbaar over de uitgevoerde zoekstrategie (bijlage 2). Men beschrijft slechts een korte zoekperiode, verder wordt er geen info gevonden over de inclusie- en exclusiecriteria alsook niet over de gebruikte zoektermen. Er zijn helaas geen evidentietabellen terug te vinden, over sommige onderdelen wordt er wel een GRADE vermeld. Dit maakt het moeilijk om de samenhang van deze richtlijn volledig te kunnen beoordelen[2].

Voor de NHG-richtlijn wordt er een aparte handleiding gevonden waarin de systematische zoektocht bij de totstandkoming van een NHG-richtlijn beschreven wordt. Omdat de zoekstrategie eerder overkoepelend is voor alle NHG-richtlijnen, ontbreekt er nog informatie zoals de gehanteerde inclusie- en exclusiecriteria. Wel is er een document beschikbaar van de zoekperiode en de gebruikte zoektermen om tot de NHG-standaard 'Acute Diarree' te komen (bijlage 3). In de handleiding wordt er wel rekening gehouden met de consistentie, interpretatie en formulering van de evidentie[6].

De richtlijn Agentschap Zorg en Gezondheid beschrijft een eerder ruime zoekperiode van 1975 tot 2014, maar helaas ontbreken meer specifieke gegevens over de gehanteerde zoekmethode. Daarbovenop zijn er ook geen gegevens te vinden over hoe de formulering juist tot stand is gekomen, enkel duidelijke referenties zijn voorhanden[1].

Stap 4.4: Waardeer aanbevelingen op courantheid

De oorspronkelijke duodecimrichtlijn werd gepubliceerd in 2011, hierin worden slechts twee referenties vermeld uit 2010[12] en 2011[13]. In de NHG-standaard[6] en de richtlijn Agentschap Zorg en Gezondheid[1] wordt een meer uitgebreide zoekperiode beschreven tot 2014. Een relevant artikel is *Treatment of giardiasis* van Gardner TB, Hill DR[14]. Aanvullend wordt er gezocht naar bijkomende relevante literatuur die nadien nog verschenen is.

Klinische vraag 3: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een primo-infectie door Giardia?

Het werd al snel duidelijk dat er reeds een aantal vergelijkende studies bestaan over de verschillende behandelingsmogelijkheden van giardiasis. Waaronder ook een Cochrane Review gepubliceerd in 2012[15]. Hierin worden de therapeutische mogelijkheden in 19 studies naast elkaar bekeken, betreffende 1817 deelnemers waarvan 1441 kinderen. Men vergelijkt in deze 19 studies de vier meest gebruikte behandelingen van giardiasis namelijk metronidazol, tinidazol, albendazol en nitazoxanid. Er wordt een grote heterogeniteit gezien tussen de verschillende studies en uitkomsten. De meeste studies hadden maar een klein aantal deelnemers en dus een hoog risico op bias.

De kwaliteit van RCT's wordt eerder als laag bevonden, voornamelijk vanwege het ontbreken van een dubbelblinde methode van onderzoek. In de meeste analyses beschrijft men dat de 5-nitroimidazoles metronidazol en tinidazol een vergelijkbaar effect hebben met een genezingspercentage van meer dan 90%[15].

Een recente systematic review uit 2014 bevat 30 randomized clinical trials[16]. Hierin wordt er besloten dat 5-nitroimidazoles nog steeds de voorkeursmiddelen zijn vanwege het hoge genezingspercentage en het redelijke veiligheidsprofiel. Ook hier wordt de heterogeniteit van de studies vermeld die aanwezig bleef desondanks het uitvoeren van selecties vooraf. Men vermeldt twee behandelingsmogelijkheden. Enerzijds kan men opteren voor een langere therapieduur met multipele dosissen gedurende drie, vijf of zeven dagen en anderzijds is een eenmalige inname van een hoge dosis te overwegen[16].

Ook in 2015 verscheen er een artikel in Parasitology Research[17] waar men 5-nitroimidazoles als primaire behandeling van giardiasis aanbeveelt. Hier wordt er ook beroep gedaan op de systematic review van 2014[16]. Metronidazole is een wereldwijd voorschrijven 5-nitroimidazole derivaat. De aanbevolen dosis is 250mg driemaal per dag gedurende 5-7 dagen voor volwassenen en 15mg/kg driemaal per dag gedurende 5-7 dagen voor kinderen. Nevenwerkingen van metronidazole zijn niet zeldzaam met een metaalsmaak, hoofdpijn, anorexie, misselijkheid, antabuse-effect en buikpijn als voorbeelden. De andere 5-NI derivaten, tinidazol en ornidazol, geeft men in een eenmalige dosis die goed verdragen worden. Dit kan een voordeel zijn op vlak van therapietrouw[17].

In 'Management of chronic Giardia infection' gepubliceerd in 2014 bevestigt men dat een behandeling met een 5-nitroimidazol meestal metronidazol in monotherapie, de eerste keuzebehandeling vormt[18].

In BMJ artikel Giardiasis 2016[19] wordt ook verwezen naar verschillende reviews en meta-analyses waaronder de Cochrane Review van 2012[15]. Uit de meeste analyses kwamen de 5-nitroimidazoles metronidazol en tinidazol gelijk uit[19-23].

Ook andere studies zoals Giardiasis, Diagnosis & Treatment 2017 beschreven hetzelfde[24].

Deze studies bevatten niet zozeer nieuwe informatie, maar zouden mogelijks wel een bijkomende waarde kunnen hebben aan het niveau van bewijskracht.

Klinische vraag 4: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een recidiverende infectie door Giardia?

Als aanvullende artikels voor klinische vraag 2 wordt er deels naar de artikels die hierboven vermeld staan verwezen. Maar ook wordt er beroep gedaan op volgende artikels 'Management of chronic Giardiac infection' uit 2014[18] en 'Treatment of giardiasis after nonresponse to nitroimidazole' van 2014[25], 'Understanding drug resistance in human int. Protozoa' 2015[17].

Een interessant artikel 'Management of chronic Giardiac infection[18]' uit 2014 legt de klemtoon op een essentieel aspect. Om van een diagnose van chronische giardiasis te kunnen spreken dient men eerst een aantal diagnostische stappen en overwegingen te maken. Eens men van de diagnose chronische giardiasis spreekt, moet men in gedachten houden dat de respons op behandeling niet goed voorspeld kan worden. Met dit in het achterhoofd is het van belang om elke patiënt individueel te bekijken of er al dan niet opnieuw een behandeling genoodzaakt is. Verder in het artikel wordt er geschreven dat de huidige behandeling van Giardia nog niet ideaal is, doordat de geneesmiddelen die vandaag de dag gebruikt worden voor de behandeling van giardiasis ook beperkingen met zich meebrengen. De onaangename nevenwerkingen zorgen er echter vaak voor dat patiënten hun behandeling vroegtijdig staken. Deze informatie kan mogelijks van pas komen om te vermelden als randinformatie maar geeft niet zozeer een specifiek antwoord op de klinische vraag[18].

In 'Treatment of giardiasis after nonresponse to nitroimidazole[25]' van 2014 schrijft men dat de beste resultaten werden gezien met een combinatietherapie van nitroimidazole met quinacrine. Helaas is quinacrine niet beschikbaar in België. Alternatieven zijn albendazole en paromomycine. Combinatietherapie van nitroimidazole met albendazole geeft betere resultaten dan albendazole in monotherapie[25]. Albendazole is ook niet beschikbaar in België waardoor deze aanbevelingen niet toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext.

Stap 4.5: Waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid

De aanbevelingen worden nagekeken of deze tegemoetkomen aan de initiële verwachtingen. Er worden geen bezwaren gevonden die de toepassing van de aanbevelingen in de Belgische zorgcontext in de weg kunnen staan.

Stap 4.6: Belgische EBM-informatie

Hier wordt er gezocht naar EBM-informatie die in België reeds bestaat en die mogelijks een verrijkende waarde kunnen hebben voor de aanbevelingen.

Als eerste wordt er gebruik gemaakt de informatie beschikbaar op bcfi (www.bcfi.be), hier staan namelijk ook dosissen vermeld per medicatie:

- Flagyl® (metronidazol): 2g pd in 1 dosis gedurende 3 dagen of 1g pd in 2 doses gedurende 7 à 10 dagen
- Fasigyn® (tinidazol): 2g éénmalig

Om te weten te komen op grond van welke studies bcfi zich heeft gebaseerd om deze medicatie en dosissen aan te bevelen, wordt er contact opgenomen via met het volgende antwoord:

"Beste,
We hebben de meeste doseringen voor metronidazol overgenomen van de BAPCOC-gids (ook al weten we dat bijvoorbeeld 500 mg in 2 doses niet kan met de in België beschikbare specialiteiten).

Maar juist Giardia Lamblia infecties staan niet in de BAPCOC-gids; we hebben hiervoor de dosering voor volwassenen "giardiasis: 2 g 1 x p.d. ged. 3 dagen of 500 mg 2 x p.d. ged. 7 à 10 dagen" overgenomen van BNF, FTKompas en Martindale .

*We vermoeden dat er een fout staat in de Belgische SKP (waar vermeld wordt "500 mg daags, gedurende 5 dagen") want ook de Nederlandse SKP vermeldt bij Lamblia Giardia : "Volwassenen en kinderen ≥ 10 jaar: 3 x 400 mg per dag voor 5 dagen, of **2 x 500 mg per dag voor 7-10 dagen**, of 2000 mg éénmaal per dag voor 3 dagen". We zullen dit aan het FAGG melden.*

Ter info de doseringsrichtlijnen:

Giardiasis	
British National Formulary	*(by mouth)* - ***Child 1–2 years**: 500 mg once daily for 3 days.* - ***Child 3–6 years**: 600–800 mg once daily for 3 days.* - ***Child 7–9 years**: 1 g once daily for 3 days.* - ***Child 10–17 years**: 2 g once daily for 3 days, alternatively 400 mg 3 times a day for 5 days, alternatively 500 mg twice daily for 7–10 days.* - ***Adult**: 2 g once daily for 3 days, alternatively 400 mg 3 times a day for 5 days, alternatively 500 mg twice daily for 7–10 days.*
Farmacotherapeutisch Kompas (Nederland)	- *Algemene richtlijn: oraal: 15–40 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 2–3 giften.* - ***Volwassenen en kinderen ≥ 10 jaar:** Oraal (suspensie of tabletten): 400 mg 3×/dag gedurende 5 dagen óf 500 mg 2×/dag gedurende 7–10 dagen óf 2000 mg 1×/dag gedurende 3 dagen.* - ***Kinderen < 10 jaar:** Oraal (suspensie of tabletten): 1–3 jaar: 500 mg 1×/dag gedurende 3 dagen; 3–7 jaar: 600–800 mg 1×/dag gedurende 3 dagen; 7–10 jaar: 1000 mg 1×/dag gedurende 3 dagen.*

Met vriendelijke groeten.
T. Christiaens."

Vervolgens wordt er ook contact opgenomen via mail met Sanofi (staat in voor productie van Flagyl®), zij konden echter geen literatuur geven waarop ze zich gebaseerd hebben om de dosering in de bijsluiter te verantwoorden.

Er werd verwezen naar de bapcoc waarop bcfi zich baseert. Daarbij werd er nog vermeld dat Sanofi echter geen andere aanbevelingen kan doen dan de posologie zoals vermeld in de bijsluiter van Flagyl, zonder uitspraak te doen over andere beschikbare vormen van metronidazol:

Giardiasis (Lambliasis)	*(filmomhulde tabletten)*
Volwassenen:	*500mg daags gedurende 5 dagen*

Pediatrische patiënten	- *Kinderen > 10 jaar: 2000 mg eenmaal per dag gedurende 3 dagen of 400 mg driemaal daags gedurende 5 dagen of 500 mg tweemaal daags gedurende 7 tot 10 dagen.* - *Kinderen tussen 7 en 10 jaar: 1000 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen* - *Kinderen tussen 3 en 7 jaar: 600 tot 800 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen.* - *Kinderen tussen 1 en 3 jaar: 500 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen.* *(www.bcfi.be)*

Als alternatief kan 15 tot 40 mg/kg/dag, te verdelen over 2 of 3 innamen, gedurende 5 dagen toegediend worden.

Eventueel de behandeling herhalen na 10 tot 15 dagen.

(www.bcfi.be)

Naar aanleiding van nog enkele resterende vragen over de beschikbaarheid van metronidazol-siroop en mogelijkheid tot magistrale bereiding wordt er contact opgenomen met een regionale apotheek waar in de praktijk mee samengewerkt wordt. De apothekeres vertelt mij het volgende: *"Metronidazol is verkrijgbaar in vrac. Het verwerken in gelulen is terugbetaald, alsook het verwerken gewoon in enkelvoudige siroop. MAAR metronidazol siroop zou een heel slechte smaak hebben, om er een haalbaar drankje van te maken moet je een hele hoop smaakstoffen toevoegen en dan nog kan je het niet echt lekker noemen. Bovendien is het dan niet meer terugbetaald, je komt dan al snel tussen de 25 en 30€ voor een flesje van 100ml."*

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Na stap vier volledig te vervolledigen, wordt besloten dat er voor de twee klinische vragen slechts een minimale adaptatie genoodzaakt is. Voornamelijk de dosering en de duur van de medicamenteuze behandeling wordt verder onder de loep genomen en vergeleken met de Belgische EBM-informatie die voorhanden is.

Klinische vraag 3: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een primo-infectie door Giardia?	
Duodecim guideline	*The most effective drugs are metronidazole (for adults 250–750 mg × 3 for 5–7 days, for children 25–40 mg/kg/day as an oral suspension divided into 2–3 doses for 5–7 days), tinidazole (a single dose of 2 g, for children a single dose of 50 mg/kg but not exceeding 2 g) and albendazole (400 mg × 1 for 5 days); these drugs provide cure for over 90% of the patients* (bijlage 2).
Adaptatie?	Ja, minimale adaptatie
EBM-info/Richtlijn	NHG-standaard[6], Bcfi (www.bcfi.be), Giardiasis BMJ[19], Cochrane[15]
Toelichting	De exacte dosering van de behandeling blijkt verschillend te zijn in de geselecteerde richtlijnen, vandaar dat er hier een adaptatie dient te gebeuren

	door gebruik te maken van de Belgische EBM-informatie. Albendazole is niet beschikbaar in België dus dit kan best geschrapt worden in de nieuwe aanbeveling. Een *Journal Article* (Giardiasis, 2016) schrijft dat er reeds meerdere reviews en meta-analyses (oa Cochrane Review 2012) gebeurd zijn over de behandeling van Giardia. Vele studies zijn slechts op korte termijn gevolgd, waardoor het moeilijk is om volledig op deze outcomes verder te gaan. Ook wordt er een grote heterogeniciteit gezien tussen de verschillende studies en uitkomsten. De kwaliteit van RCT's wordt eerder als laag bevonden, voornamelijk vanwege het ontbreken van dubbel blindheid (double blinding). In de meeste analyses beschrijft men dat de 5-nitroimidazoles metronidazol en tinidazol een vergelijkbaar effect hebben met een genezingspercentage van meer dan 90%. (referentie). "Large, high quality trials, assessing clinical outcomes (such as diarrhoea) will help assess further alternatives."(referentie) Verder onderzoek is dus nog nodig. Voor kinderen raadt NHG een siroop aan maar deze is niet beschikbaar op bcfi, na overleg met de locale apotheek is het duidelijk dat er een mogelijkheid is om metronidazol siroop magistraal te bereiden doch moet men bedacht zijn op de slechte smaak.

Klinische vraag 4: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een recidiverende infectie door Giardia?	
Aanbeveling duodecim (1)	*In relapses, a longer course of metronidazole with a higher dose is often efficient (up to 800 mg 3 times daily for 3 weeks). The sensitivity of Giardia to metronidazole or tinidazole may be decreased. If Giardia cysts are found in the faeces despite several treatment attempts and despite the treatment of close contacts, the patient is treated with quinacrine (100 mg 3 times daily for 5 days; special regulations may apply). A specialist in infectious diseases should be consulted* (bijlage 2).
Adaptatie?	Ja, minimale adaptatie
EBM-info/Richtlijn	Cochrane[15], Management of chronic Giardiac infection[18], Treatment of giardiasis after nonresponse to nitroimidazole[27], Understanding drug resistance in human intestinal protozoa[17]
Toelichting	Meer info over de mogelijke oorzaken van therapiefalen alsook van aanhoudende/recidiverende

	symptomen. Geen consensus over de aanbevolen dosering. Ook is het duidelijk geworden dat het belangrijk is om eerst een aantal diagnostische stappen te doorlopen vooraleer te spreken van een chronische giardiasis[18]. Indien er toch sprake is van een chronische giardiasis wil dit niet meteen zeggen dat de initiële therapie resistent is of gefaald heeft en om die reden adviseert men om met dezelfde medicatie een langere termijn te behandelen[17, 19].

Klinische vraag 4: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een recidiverende infectie door Giardia?	
Aanbeveling duodecim (2)	*If Giardia cysts are found in the faeces despite several treatment attempts and despite the treatment of close contacts, either quinacrine (100 mg × 3 for 5 days) or nitazoxanide (for adults and children over 12 years 500 mg × 2 for 3 days, for 4–11-year-olds 200 mg × 2 for 3 days, for 1–3-year-olds 100 mg × 2 for 3 days) may be considered by a specialist in infectious diseases* (bijlage 2).
Adaptatie?	Neen, deze aanbeveling zal geschrapt worden
EBM-info/Richtlijn	Bcfi (www.bcfi.be)
Toelichting	Quinacrine en Nitazoxanide zijn niet beschikbaar in België, dus om die reden is deze aanbeveling niet toepasbaar in de Belgische zorgcontext.

Stap 6: Nazicht door leescommissie

Na het doorlopen van de eerste vijf stappen wordt begin juli 2017 onze matrix doorgestuurd voor nazicht door de leescommissie van EBpracticenet. In september 2017 werd het feedbackformulier van Prof. Paul Van Royen (bijlage 4) ontvangen. Bij de oplijsting van de klinische vragen uit de duodecimrichtlijn gaf Prof. Van Royen als opmerking dat er geen klinische vraag is over niet-medicamenteuze maatregelen (preventie van verspreiding, informatie, opvolging). Dit zijn achteraf gezien nog interessante klinische vragen maar deze vallen helaas buiten deze masterproef.
Bij nazicht of onze richtlijnen waarmee vergeleken wordt up-to-date zijn, wordt er opgemerkt dat de WHO-richtlijn[7] reeds van 2008 dateert. Dus deze had reeds geëxcludeerd kunnen worden in stap drie achteraf gezien. De AGREE II-procedure (stap 4.1) werd goed uitgevoerd. Er was een goede argumentatie van alle scores. Bij de beoordeling op samenhang (stap 4.4) geeft hij wel aan dat het jammer is dat er evidentietabellen ontbreken. Ook werden er nog Belgische bronnen toegevoegd. Als finaal advies adviseert Prof. Van Royen een minimale adaptatie van de Duodecim-richtlijn.

Fase 2: Adaptatiefase

Na het volledig doorlopen van de screeningsfase en de feedback van de leescommissie ontvangen hebben, kan de opstelling van een eerste versie van de aanbevelingen worden gestart.

Stap 7: Eerste versie opmaken

Vervolgens wordt er per klinische vraag een nieuwe aanbeveling geformuleerd, vertrokken vanuit de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn. Voor de aanpassing wordt er rekening gehouden met alle nieuwe informatie die mogelijks naar boven komt uit de vorige stappen. Nadien wordt er aan elke aanbeveling een GRADE toegekend.

Klinische vraag 3: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een primo-infectie door iardia?	
Kernboodschap	Als behandeling voor volwassenen wordt er therapie met metronidazol of tinidazol aanbevolen. Metronidazol wordt als volgt gedoseerd: 2g eenmaal per dag gedurende 3 dagen of 500 mg tweemaal per dag gedurende 7-10dagen. De posologie van tinidazol is 2g eenmalig. Bij kinderen genieten dezelfde producten voorkeur, weliswaar in een magistrale bereiding: Metronidazol 25-40mg/kg, twee tot driemaal per dag gedurende 5-7 dagen of tinidazol 50mg/kg (maximaal 2g) eenmalig.
Grade	**1B** Dankzij de beschikbaarheid van een Cochrane Review en een RCT kan men spreken van een sterke aanbeveling. Maar in de Cochrane Review worden er toch een aantal beperkingen in het studiedesign (risico op bias) beschreven. Zoals het feit dat er geen methoden worden beschreven en het eerder kleinere studies betreft die beschikbaar en geïncludeerd zijn. Vandaar dat deze aanbevelingen worden gezien als een sterke aanbeveling met een matig niveau van bewijskracht.

Toelichting tot de aanbeveling

- Uit de literatuur wordt er niet echt een voorkeur voor metronidazol vs tinidazol geciteerd. Met het oog op therapietrouw en eenvoudigheid kan er eerder gekozen worden voor een behandeling met tinidazol omdat hiervan slechts een eenmalige inname genoodzaakt is. Mede omdat onvoldoende therapietrouw regelmatig wordt beschreven als spelende factor voor het falen van de therapie.
- Voor de formulering van bovenstaande aanbeveling wordt er onder andere beroep gedaan op de Cochrane Review gepubliceerd in 2012[15]. Hierin worden de therapeutische mogelijkheden in 19 studies naast elkaar gesteld. Men vergelijkt hier de vier meest gebruikte behandelingen van giardiasis namelijk metronidazol, tinidazol, albendazol en nitazoxanid. Er wordt een grote heterogeniteit gezien tussen de verschillende studies en uitkomsten. De

kwaliteit van RCT's wordt eerder als laag bevonden, voornamelijk vanwege het ontbreken van een dubbelblind onderzoek. In de meeste analyses beschrijft men dat de 5-nitroimidazoles metronidazol en tinidazol een vergelijkbaar effect hebben met een genezingspercentage van meer dan 90%[15]. Daarnaast wordt er gebruikt gemaakt van een recent systematisch review uit 2012. Dit literatuuronderzoek includeerde 30 randomized clinical trials, dat 5-nitroimidazoles nog steeds de voorkeursmiddelen zijn vanwege het hoge genezingspercentage en het redelijke veiligheidsprofiel. Ook hier wordt de heterogeniteit van de studies vermeld die aanwezig bleef desondanks het uitvoeren van selecties vooraf[16].

- *Indicatie van behandeling:* Hoewel de infectie in principie vanzelf overgaat, verdient het de voorkeur personen bij wie de infectie is aangetoond te behandelen[1]. De behandeling van symptoomloze infecties met giardiasis heeft als doel een bron van transmissie te vermijden en de mogelijke ontwikkeling van symptomen/klachten geassocieerd met giardiasis te voorkomen[2].
- Mogelijks te verwachten *nevenwerkingen* die in acht genomen dienen te worden staan vermeld op de bcfi (www.bcfi.be):
    - Nausea, hoofdpijn, duizeligheid.
    - Metaalsmaak.
    - Perifere neuropathie na langdurige gebruik (zelden)
- *Contra-indicaties/interacties:*
    - Metronidazol niet combineren met alcohol (tot 48 uur na inname, vanwege disulfiramachtige reactie) of cumarinederivaten (vanwege verstoring van het antistollingsniveau).
    - Tijdens de zwangerschap wordt metronidazol afgeraden
- De behandeling van giardiasis met een 5-nitro-imidazole heeft een hoog te verwachten parasitologisch genezingspercentage, maar een 'evidence-based' uitspraak is moeilijk te doen over het effect op de duur van de (diarree-)klachten. De praktijk leert echter dat patiënten zo'n vijf dagen na aanvang van de therapie een vermindering van klachten ervaren en ook geen cysten meer uitscheiden[1].

Klinische vraag 4: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een recidiverende infectie door Giardia?	
Kernboodschap	Bij een aangetoond recidief van Giardia wordt er een langdurige behandeling met een hogere dosis
Grade	**1C** Het betreft een sterke aanbeveling maar gezien gebrek aan studies van hoge kwaliteit heeft deze aanbeveling eerder een laag niveau van bewijskracht.

Toelichting tot de aanbeveling

- Als mogelijke oorzaken van 'treatment failure' zijn onder meer beschreven gebrek aan therapietrouw en resistentie van de Giardia-stammen aan een 5-nitro imidazole. Daarnaast is het van belang dan men zich realiseert dat bij

sommige patiënten de zogenaamde post-Giardia-lactose-intolerantie de oorzaak kan zijn van het persisteren van de klachten. Het is raadzaam een controle parasitologisch fecesonderzoek te laten verrichten ongeveer tien dagen na therapie, zeker indien de patiënt niet opknapt[1]. Het is dus van belang om niet te snel te spreken van de diagnose chronische giardiasis.

- Een interessant artikel 'Management of chronic Giardiac infection' uit 2014 legt de klemtoon op een essentieel aspect. Om van een diagnose van een chronische giardiasis te kunnen spreken, dient men eerst een aantal diagnostische stappen en overwegingen te maken. Eens men van de diagnose chronische giardiasis spreekt, moet men in gedachten houden dat de respons op behandeling niet goed kan voorspeld worden. Met dit in het achterhoofd is het van belang om elke patiënt individueel te bekijken of opnieuw een behandeling genoodzaakt is. Verder in het artikel wordt er vermeld dat de huidige behandeling van Giardia nog niet ideaal is, doordat de geneesmiddelen die vandaag de dag gebruikt worden voor de behandeling ook beperkingen met zich meebrengen. De onaangename nevenwerkingen als gevolg van de medicatie zorgen er bovendien vaak voor dat patiënten hun behandeling vroegtijdig staken. Deze informatie kan mogelijks van pas komen om te vermelden als randinformatie maar geeft niet zozeer een specifiek antwoord op de klinische vraag[26].
- In 'Treatment of giardiasis after nonresponse to nitroimidazole' van 2014 schrijft men dat de beste resultaten werden gezien met een combinatietherapie van nitro-imidazole met quinacrine. Helaas is quinacrine niet beschikbaar in België. Alternatieven zijn albendazole en paromomycine. Combinatietherapie van nitro-imidazole met albendazole geeft betere resultaten dan albendazole in monotherapie[27]. Albendazole is niet beschikbaar in België dus deze aanbevelingen zijn niet toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Dit kan mogelijks in de toekomst nog veranderen indien deze medicatie wel beschikbaar wordt.
- Literatuur over de dosering van medicatie bij een recidief giardiasis ontbreekt voorlopig.

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8: Peer review

In onze seminariegroep onder leiding van Lenie Jacobs worden de nieuwe aanbevelingen voorgesteld. De powerpointpresentie kan u hieronder in bijlage 5 vinden. Elke seminarielid dat aanwezig was ondertekende een toestemmingsformulier zie bijlage 6. Er zijn zeven collega-Haio's aanwezig en onze stagecoördinator. Na een korte uiteenzetting met de nieuwe aanbevelingen, volgt er een discussie en bespreking. De opmerkingen worden zorgvuldig bijgehouden. Elke onderzoeker schreef de voor hem/haar relevante conclusies neer uit deze discussie. Na de presentatie volgde een reflectie en discussie. De opmerkingen worden hieronder per klinische vraag weergegeven.

Klinische vraag 3: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een primo-infectie door Giardia?

Oorspronkelijke geadapteerde aanbeveling :
Als behandeling voor volwassenen bevelen wij therapie met metronidazol of tinidazol aan. Metronidazol wordt als volgt gedoseerd: 2g eenmaal per dag gedurende 3 dagen of 500 mg tweemaal per dag gedurende 7-10dagen. De posologie van tinidazol is 2g eenmalig. Bij kinderen genieten dezelfde producten voorkeur, weliswaar in een magistrale bereiding: Metronidazol 25-40mg/kg, twee tot driemaal per dag gedurende 5-7 dagen of tinidazol 50mg/kg (maximaal 2g) eenmalig. (Grade 1B)

Commentaar peer review:
- De posologie van tinidazol is 2g eenmalig is raar geformuleerd
- Globaal korter verwoorden, zoals bapcoc layout
- Ook rezen er vragen over de indicatie van behandeling, preventieve maatregelen en de uit te voeren niet-medicamenteuze adviezen

Conclusie: De aanbeveling wordt inhoudelijk niet meer aangepast. Wel wordt de opmerking meegenomen om de aanbeveling meer overzichtelijk te maken zodat het handiger is om in de dagdagelijkse praktijk snel informatie terug te vinden. Hiervoor worden er minder volzinnen gebruikt en de aanbeveling in een layout vergelijkbaar met de bapcoc gegoten. De preventieve maatregelen, indicatie om behandeling te starten en niet-medicamenteuze behandeling vallen buiten het bestek van deze klinische vraag, maar zullen worden vermeld bij de randinformatie.

Nieuwe aanbeveling:

Als behandeling bevelen wij therapie met metronidazol of tinidazol aan.

- *Volwassenen:*
  - Metronidazol 2g eenmaal per dag gedurende 3 dagen of 500 mg tweemaal per dag gedurende 7-10 dagen.
  - Tinidazol 2g eenmalig.
- *Kinderen:*
  - Metronidazol 25-40mg/kg, twee- tot driemaal per dag gedurende 5-7 dagen.
  - Tinidazol 50mg/kg eenmalig (max. 2g). (Grade 1B)

Klinische vraag 4: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een recidiverende infectie door Giardia?

Aanbeveling:
Bij een aangetoond recidief van giardiasis kan er een langdurige behandeling met een hogere dosis Metronidazol overwogen worden.

Commentaar peer review:
- Hier ontbreekt er aanvullende informatie over de dosering en therapieduur. Misschien toch een studie gebruiken waarbij er iets van dosis en duur instaat, hoewel slechter kwaliteit van bewijs?
- Anderzijds bovenstaande aanbeveling is gebaseerd op een nationale richtlijn.

Conclusie: De aanbeveling wordt niet aangepast, in de randinformatie wordt er wel meer info gegeven over de diagnose van chronische giardiasis.

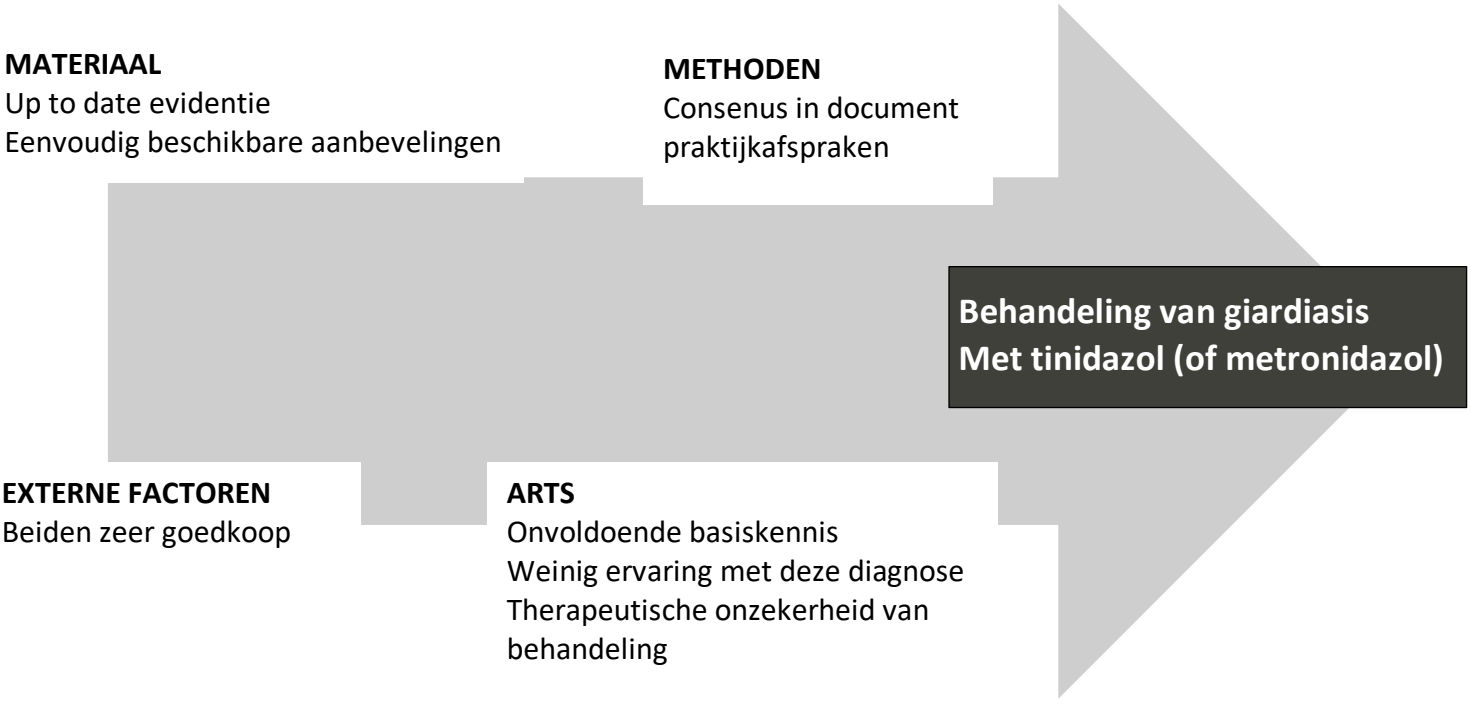
Nieuwe aanbeveling:

Bij een aangetoond recidief van giardiasis kan een langdurige behandeling met een hogere dosis Metronidazol overwogen worden. (Grade 1C)

Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus

Als finale stap gebeurt er de toetsing in de opleidingspraktijk. Op een wekelijks teamoverleg wordt er tijd voorzien om deze stap uit te voeren. De praktijk bestaat uit vijf huisartsen met een diverse leeftijd. De nieuwe aanbevelingen worden voorgesteld en via een bevraging wordt er een visgraatmodel opgesteld. Omdat de derde klinische vraag het meest relevant lijkt in de praktijk, wordt ervoor gekozen om deze te gebruiken voor het opstellen van de visgraat. Vooraleer de nieuwe aanbeveling wordt geformuleerd, vindt er eerst een korte bevraging plaats hoe ze giardiasis vandaag de dag behandelen in de praktijk. Het antwoord hierop is uniform (metronidazol of tinidazol). Men bevestigt dat men, omwille van het zeldzame voorkomen van giardiasis, de dosering en therapieduur niet uit het hoofd kent en hiervoor wel enig opzoekwerk verricht alvorens therapie te starten. Tevens geeft men ook aan zich te herinneren dat er geen handige tool of richtlijn bestaat die dit duidelijk formuleert.

De behandeling uit mijn aanbeveling komt reeds overeen met de huidige toegepaste therapie in de opleidingspraktijk. Om die reden zullen in de visgraat niet alleen de belemmerende factoren aan bod komen. Maar ook de factoren te vermelden die ervoor zorgen dat deze nieuwe aanbeveling een faciliterende bijdrage kan betekenen aan het toepassen in de dagdagelijks praktijk. Met andere woorden dat er minder tijd verloren gaat aan het opzoeken naar de dosering en de therapiedier van metronidazol of tinidazol.



Toelichting visgraat:
De diagnose van giardiasis komt eerder zelden voor in de huisartsenpraktijk in Vlaanderen. Dit maakt dat veel artsen hier onvoldoende basiskennis over hebben met als gevolg ook weinig ervaring met deze diagnose. De beschikbaarheid van een praktisch tool en duidelijk geformuleerde aanbeveling maakt het eenvoudiger om giardiasis snel aan te pakken. Niet onbestaand is een recidief van giardiasis of ook wel chronische giardiasis genoemd. Hierbij rijzen er vragen naar de therapeutische onzekerheid van de behandeling. Recente evidentie beschrijft een hoog parasitologisch genezingspercentage met een behandeling van een 5-nitro-imidazole. Dit neemt voor een stuk de therapeutische onzekerheid van de behandeling weg. Gezien de zeldzaamheid heeft een flowchart volgens ons weinig meerwaarde. Deze zal dan ergens onderaan de schuif belanden en/of verloren gaan. Een collectief afgesproken consensus die snel terug te vinden is lijkt ons praktischer. In mijn opleidingspraktijk bestaat er reeds een document waar gemaakte praktijkafspraken in vermeld staan. Regelmatig wordt er nieuwe EBM-informatie, van heel diverse aard, besproken op het teamoverleg en de uiteindelijke praktijkconsensus wordt dan opgelijst in dit document. Zo gebeurde het ook bij de behandeling van giardiasis. Omdat onvoldoende therapietrouw regelmatig wordt beschreven als mogelijks oorzakelijke factor voor het falen van therapie, wordt er besloten om als praktijk te kiezen voor de behandeling met Fasigyn® (tinidazol). Bij zowel Fasigyn® (tinidazol) als Flagyl® (metronidazol) is er een tussenkomst in terugbetaling wat maakt dat beiden zeer goedkoop (€1,57 en €1,19) zijn.

Conclusie: Bij navraag naar beleid in de eigen opleidingspraktijk komt de huidige therapeutische aanpak reeds overeen met de aanbeveling. Gezien de zeldzaamheid van de aandoening wordt er wel aangegeven dat men geneigd is om bij een geval van aangetoonde giardiasis de therapie en de dosering te gaan opzoeken. Een concrete en duidelijk geformuleerde aanbeveling kan hierbij mogelijks helpen in de dagdagelijks praktijk en tijd besparen. Er wordt gekozen om bij het stellen van de diagnose giardiasis deze te behandelen met Fasigyn® (tinidazol), wat ook wordt aangevuld in het document waar alle praktijkafspraken vermeld staan.

DISCUSSIE

Inzichten

De beschikbaarheid van een handleiding en een matrix maakte het mogelijk om het adaptatieproces succesvol te vervolledigen. Het hele adaptatieproces vond er een samenwerking met collega-auteur Sofie De Ferm plaats. In de screeningsfase werkten we onafhankelijk aan dezelfde stappen om deze nadien naast elkaar te leggen. Enerzijds gaf dit mij een vertrouwd gevoel en anderzijds geeft dit ook zeker een bijkomende waarde aan het onderzoek. Nadien werden de klinische vragen verdeeld en werkten elk apart verder, volledig onafhankelijk. Omdat er aan hetzelfde onderwerp wordt gewerkt, kon men toch nog regelmatig beroep doen op elkaar om advies te vragen. Zonder dat dit een invloed had op de uitkomst van het adaptatieproject. Daarbovenop werd onze matrix regelmatig nagekeken door zowel onze promotor als door Nicolas Delvaux. Dit was voor mij zeker bevorderend, omdat hierdoor mogelijks gemaakte fouten, aangepast konden worden.

Omdat de diagnose van giardiasis eerder zelden voorkomt in de Westerse wereld bestaan er niet zoveel recente onderzoeken en richtlijnen die een antwoord kunnen geven op de geformuleerde klinische vragen. Zelfs de bestaande *systematic reviews* hebben eerder een lage bewijskracht omdat de geïncludeerde studies een grote heterogeniteit bevatten, waarvan vaak maar een klein aantal patiënten en er weinig beschreven is over het opzet van de studie. De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn had slechts een minimale adaptatie nodig.

De aanbevolen eerste keuzebehandeling bleef ongewijzigd. Wel werd de dosering en de therapieduur aangepast, met behulp van de beschikbare Belgische EBM-informatie.

Grotere studies van hogere kwaliteit zijn absoluut noodzakelijk om een betere aanbeveling tot stand te kunnen brengen. Daarom dient dit adaptatieproces op regelmatige basis herzien te worden. Indien er dan nieuwe inzichten en evidentie verschenen zijn, moeten deze aanbevelingen opnieuw aangepast worden waar nodig.

Doordat quinacrine en nitazoxanide niet beschikbaar zijn in België, wordt het praktisch onmogelijk om deze toe te passen in de Belgische zorgcontext. Om die reden besluit men om deze aanbeveling niet mee te nemen voor de verdere adaptatie. Wanneer deze medicatie in de toekomst wel beschikbaar wordt, dient de aanbeveling aangepast te worden.

Uit de peer review kwamen er praktische tips hoe de richtlijn meer overzichtelijk kan gemaakt worden, zodat het eenvoudiger is om snel de juiste informatie te vinden wanneer men deze nodig heeft. Inhoudelijk werd er niets meer aan toegevoegd of veranderd.
Men gaf ook als opmerking dat meer aanvullende info ontbrak bij de aanbeveling zoals indicatie voor het starten van behandeling, niet-medicamenteuze adviezen en

te nemen preventieve maatregelen. Dit was voor de deelnemers van de peer review een belangrijke pijler die de toepassing in de praktijk minder hanteerbaar zou kunnen maken. Hoewel deze informatie niet tot de geformuleerde klinische vragen behoort, werden deze wel toegevoegd aan de toelichting van de nieuwe geformuleerde aanbeveling. Op deze manier wordt deze informatie wel bijkomend beschikbaar gesteld.

De implementatie in de praktijk leerde mij dat er vooral in de dagdagelijkse praktijk nog onduidelijkheid is over de dosering en duur van therapie. Het formuleren van een duidelijke consensus gaf hier meer duidelijkheid over. Dit maakt ook dat het makkelijk toepasbaar is in de dagdagelijks praktijk.
Uit deze implementatiefase lijkt het zeker mogelijk om de nieuwe aanbevelingen toe te passen in de Belgische huisartsenpraktijk. Maar toetsing in meerdere huisartsengroepen kan hier nog meer duidelijkheid over geven.

Sterktes en beperkingen

Sterktes

Er zijn nu nieuwe aanbevelingen beschikbaar voor de behandeling van giardiasis, aangepast aan de Belgische zorgcontext. De verschillende voorafbepaalde stappen zijn achtereenvolgens doorlopen en de ingevulde matrix is op regelmatige basis door verschillende experten in het vak onafhankelijk van elkaar nagekeken. Dit maakt dat de geformuleerde nieuwe aanbevelingen een zekere betrouwbaarheid met zich meebrengen. Hierdoor wordt de kwaliteitsbewaking van het proces intact gehouden. Tijdens de screeningsfase wordt de literatuurzoektocht nauwkeurig beschreven en de gebruikte evidentie vermeld en gescoord. Indien EBpracticenet deze hierna het ook goedkeurt, dan worden deze nieuwe aanbevelingen beschikbaar voor de eerste lijn in Vlaanderen. Wat de initiële motivatie voor het uivoeren van de Duodecimadaptatie vormde.

Door de implementatiefase werden de aanbevelingen getoetst in de praktijk. Zowel jonge collega's als meer ervaren artsen kwamen aan bod en kregen de mogelijkheid om hun mening te uiten over de medicamenteuze behandeling van giardiasis.

Beperkingen

Voor ons was het de eerste keer dat wij dergelijk onderzoek uitvoerden, dit maakt dat we nog weinig ervaren zijn in het onderzoeken, het aanpassen en scoren van de aanbevelingen. De lessen en begeleidingsmomenten hielpen ons om ons hierin bij te sturen. Ook de matrix werd tussentijds regelmatig doorgestuurd naar ervaringsdeskundigen, voor een extra nazicht. Er werd een grote verscheidenheid van studieontwerpen en uitkomsten gevonden. De heterogeniteit van de studies bleef aanwezig desondanks het uitvoeren van voorafgaande selecties. De kwaliteit van RCT's wordt eerder als laag bevonden, voornamelijk vanwege het ontbreken van systematisch gebruikte methoden. Er is nood aan grotere RCT's van een hogere

kwaliteit om de werkzaamheid en veiligheid van 5-nitroimidazoles verder te beoordelen.
Daarnaast is er een eerder beperkte basis kennis van artsen over behandeling van giardiasis gezien de zeldzaamheid van het voorkomen. Als er anderzijds dan toch kennis bestaat, dan zit deze vaak verder weg.

De implementatiefase bevat eerder een beperkt aantal personen. Toetsing in meerdere huisartsengroepen is genoodzaakt om een globaal beeld te krijgen over de toepasbaarheid van de geformuleerde aanbevelingen. In mijn opleidingspraktijk wordt de aanbeveling reeds gevolgd, waardoor er hier eerder weinig bijgestuurd kon worden. Wel wordt er een keuze gemaakt welke van de twee producten men in de toekomst zal hanteren. Doordat er een tijdsbarrière was, heeft een evaluatie hiervan niet kunnen plaatsvinden.

De siroop voor kinderen is niet standaard beschikbaar en dient magistraal bereid te worden. Daarbovenop heeft deze een slechte smaak. Oplossingen hiervoor dienen nog gevonden te worden.

In dit adaptatieproces werd de klemtoon gelegd op de medicamenteuze behandeling en collega, Sofie De Ferm, op de diagnostiek. Andere aspecten zoals epidemiologie, prognose, niet-medicamenteuze behandeling, preventie, … kwamen helaas niet aan bod. Aan het begin van dit proces werd ons gevraagd om de klemtoon op bepaalde aspecten te leggen. Dit maakt de richtlijn helaas onvolledig. Ook deze ontbrekende elementen dienen in de toekomst geadapteerd te worden.

BESLUIT

In deze masterproef werden er twee nieuwe aanbeveling geformuleerd. Enerzijds over de medicamenteuze behandeling bij een nieuwe diagnose van giardiasis en anderzijds wat men dient te doen bij een recidief van giardiasis. Er bestaat nog geen eenduidigheid over de eerstekeuzebehandeling. Het betreft eerder sterke aanbevelingen met een matig tot laag niveau van bewijskracht. Dit is te wijten aan de beschikbaarheid van goede reviews maar het gebrek van grote en kwaliteitsvolle studies die geïncludeerd werden. De handleiding die de ADAPTE-procedure beschrijft en de matrix die bij elke stap aangevuld wordt, waren zeer handig om bij de hand te hebben bij het doorlopen van dit adaptatieproces.

Klinische vraag 3: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een primo-infectie door Giardia?

Als behandeling bevelen wij therapie met metronidazol of tinidazol aan.

- *Volwassenen:*
  - Metronidazol 2g eenmaal per dag gedurende 3 dagen of 500 mg tweemaal per dag gedurende 7-10 dagen.
  - Tinidazol 2g eenmalig.
- *Kinderen:*
  - Metronidazol 25-40mg/kg, twee- tot driemaal per dag gedurende 5-7 dagen.
  - Tinidazol 50mg/kg eenmalig (max. 2g). (Grade 1B)

Klinische vraag 4: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een recidiverende infectie door Giardia?

Bij een aangetoond recidief van giardiasis kan een langdurige behandeling met een hogere dosis Metronidazol overwogen worden. (Grade 1C)

In de implementatiefase werden de nieuwe aanbevelingen aan een eerder kleine groep voorgesteld. Hieruit wordt besloten dat de aanbevelingen duidelijk geformuleerd en toepasbaar zijn in de dagdagelijkse praktijk. Er is nood aan grotere en meer kwaliteitsvolle studies over de medicamenteuze behandeling van een infectie met Giardia in de toekomst. Alsook een meer uitgebreide toetsing aan huisartsengroepen is essentieel om de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext te kunnen evalueren.

DANKWOORD

Hier zou ik nog enkele personen willen bedanken voor de steun die ze mij gegeven hebben bij het maken van deze masterproef.

Als eerste wil ik mijn promotor, prof. Dr. Mieke Vermandere, bedanken voor haar begeleiding en raadgeving doorheen dit proces. Bovendien wil ik haar ook bedanken voor het nalezen en de kritische blik op deze masterproef. Eveneens bedank ik Dr. Nicolas Delvaux en Martine Goossens voor de begeleiding van dit project en de feedback die ik mocht ontvangen.

Tevens wens ik ook mijn collega-HAIO Sofie De Ferm te bedanken voor de vlotte en aangename samenwerking. Tenslotte kon ik ook de afgelopen twee jaar steeds rekenen op de steun van mijn twee praktijkopleiders en het hele team van 'Huisartsenteam Den Els' waarvoor dank.

GEBRUIKTE AFKORTINGEN

AZG	Agentschap Zorg en Gezondheid
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
EBM	Evidence based medicine
FOD	Federale Overheidsdienst
GIN	Guidelines International Network
HAIO	Huisarts in opleiding
HGR	Hoge Gezondheidsraad
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
MESH	Medical Subject Headings
NGC	National Guideline Clearance
NHG	Nederlands Huisartsengenootschap
PICO	Patient – Intervention – Comparison – Outcome
PIPOH	Patient population – Intervention – Outcome - Healtcare setting
RCT	Randomised Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeit

REFERENTIES

1. Agentschap Zorg en Gezondheid. Richtlijn infectiebestrijding Vlaanderen: Giardiasis. Vlaanderen: Agentschap Zorg en Gezondheid; 2016
2. Anssi, Jokipii L. Giardiasis. EBM Guidelines. 2011
3. N. Delvaux, S. Van de Velde, H. Philips, P. Van Roy en, J. Vanschoenbeek, M. Goossens. Adaptatie Duodecim Richtlijnen: handboek voor HAIO's over de inhoudelijke en contextuele aanpassingen van Duodecim richtlijnen op EBPracticeNet.be. Versie 5, oktober 2016.
4. The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0.
5. The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) My AGREE PLUS. online appaisal platform http://www.agreetrust.org/agree-ii/.
6. Belo JN, Bos ML, Brühl PhC, Lemmen WH, Pijpers MAM, Van den Donk M, Burgers JS, Bouma M, Loogman MCM. NHG-Standaard Acute diarree. Huisarts Wet 2014;57(9):462-71
7. World Health Organization. Foodborne disease outbreaks : guidelines for investigation and control. Geneva: World Health Organization; 2008
8. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases. Evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;59: 132–152
9. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E et al; WGO. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. J Clin Gastroenterol 2013 Jan;47(1):12-20
10. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV et al; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001 Feb 1;32(3):331-51
11. P Thomas, A Forbes, J Green, P Howdle, R Long, R Playford et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. Gut 2003 Jul; 52(Suppl 5):v1-v15
12. Rimhanen-Finne R, Hänninen ML, Vuento R et al. Contamined water caused the first outbreak of giardiasis in Finland, 2007: a descriptive study. Scand J Infect Dis 2010; 42(8):613-9
13. Rimhanen-Finne R, Sakari Jokiranta T, Virtanen MJ et al. Giardia and Cryptosporidium infection in Finland: a registry-based study of their demographic determinants. APMIS 2011; 119(11)=735-40.
14. Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 114-28. doi:10.1128/CMR.14.1.114-128.2001. pmid:11148005.
15. Granados CE, Reveiz L, Uribe LG, Criollo CP (2012) Drugs for treating giardiasis. Cochrane Database Syst Rev 12, CD007787. doi: 10.1002/14651858.CD007787.pub2

16. Pasupuleti V, Escobedo AA, Deshpande A, et al. Efficacy of 5-nitroimidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. PLoS Negl Trop Dis 2014;8:e2733
17. El-Taweel H. Understanding drug resistance in human intestinal protozoa. Parasitoly Research. 2015; 114: 1647-1659
18. Escobedo, A. A., Hanevik, K., Almirall, P., Cimerman, S., & Alfonso, M. (2014). Management of chronic Giardia infection. Expert Review of Anti-Infective Therapy, 12(9), 1143-1157.
19. Minetti, C., Chalmers, R. M., Beeching, N. J., Probert, C., & Lamden, K. (2016). Giardiasis. BMJ : British Medical Journal (Online), 355
20. Escobedo AA, Ballesteros J, González-Fraile E, Almirall P. A meta-analysis of the efficacy of albendazole compared with tinidazole as treatments for Giardia infections in children. Acta Trop 2016; 153: 120- 7. doi:10.1016/j.actatropica.2015.09.023. pmid:26476393.
21. Escobedo AA, Hanevik K, Almirall P, Cimerman S, Alfonso M. Management of chronic Giardia infection. Expert Rev Anti Infect Ther 2014; 12: 1143- 57. doi:10.1586/14787210.2014.942283. pmid:25059638.
22. Escobedo AA, Lalle M, Hrastnik NI, et al. Combination therapy in the management of giardiasis: What laboratory and clinical studies tell us, so far. Acta Trop 2016; 162: 196- 205. doi:10.1016/j.actatropica.2016.06.026. pmid:27349189.
23. Solaymani-Mohammadi S, Genkinger JM, Loffredo CA, Singer SM. A meta-analysis of the effectiveness of albendazole compared with metronidazole as treatments for infections with Giardia duodenalis. PLoS Negl Trop Dis 2010; 4: e682. doi:10.1371/journal.pntd.0000682. pmid:20485492.
24. Beer K, Collier S, Cargano J. Giardiasis Diagnosis and Treatment Practices Among Commercially Insured Persons in the United States. *Clinical Inf diseases* 2017, vol 64: 1244-1250.
25. Meltzer E, Lachish T, Schwartz E. Treatment of giardiasis after nonresponse to nitroimidazole. *Emerg Infect Dis* 2014; 20:1742–4.

LIJST VAN AUTEURS EN BELANGENVERMENING

De auteurs van deze nieuwe aanbevelingen, gebaseerd op de Duodecim-richtlijn ‘Giardiasis’, zijn Janiek Brulmans en Sofie De Ferm. Er is geen invloed van sponsoring of belangenvermenging. Deze masterproef kwam tot stand in het kader van een master na master opleiding tot huisarts.

BIJLAGE 1: GRADE

Graden van aanbeveling		Voordelen versus nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1 A	Sterke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies.	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.
1 B	Sterke aanbeveling, matige graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies.	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.
1 C	Sterke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	Observationele studies of casestudies.	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere evidentie beschikbaar komt.
2 A	Zwakke aanbeveling, hoge graad van evidentie	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 naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
2 B	Zwakke aanbeveling, matige graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's.	RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies.	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
2 C	Zwakke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk.	Observationele studies of casestudies of RCT's met majeure beperkingen.	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn.

Tabel overgenomen uit: Van Royen P. Grade, een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. Huisarts Nu 2008 november; 37

BIJLAGE 2: DUODECIM GIARDIASIS

The infectious agent

Giardia lamblia is a protozoan flagellate that lives attached to the mucosa of the duodenum and jejunum.

Epidemiology

Giardia is found worldwide with prevalence varying from abundant (5 to 50% in developing countries) to moderate (0.5 to 7% in industrialized areas).
Giardia may cause epidemics through contaminated water (1) or food.

Transmission

Transmission takes place through stools of an infected individual by ingestion of cysts in food or water or through direct contact (2).

- Conventional chlorination of water does not reduce infection risk; filtering, however, does.
- Cysts may remain viable in cold water for 2 to 3 months.
- Several species of wild animals may transmit the disease.
- High risk of transmission among children for example in day-care centres

Symptoms

Clinical picture varies from symptomless cases to severe acute gastroenteritis and chronic malabsorption.
Specific diagnosis cannot be based on clinical picture.

Symptoms of acute giardiasis

- Symptoms usually begin 1–3 weeks from infection.
- Epigastric cramps, nausea
- Stools may vary from watery to more solid, and they may be profuse, foul smelling, pale and may float.
- Tenesmus is present especially in the mornings and after meals.
- Bloating, flatulence, anorexia, weight loss

Symptoms of chronic giardiasis

- Similar to the acute form but milder
- Symptoms fluctuate with symptomatic and symptomless periods.
- The following complications are possible: secondary malabsorption, e.g., lactose intolerance, even subtotal villus atrophy, pancreatitis, cholangitis, rarely growth retardation in children and possibly also reactive arthritis, urticaria and uveitis.

Diagnosis

Based on detection of protozoa cysts or trophozoites.
The stool sample is fixated with formaline, enriched, and then microscoped in search for the cyst forms of the protozoon. Several samples at intervals of 2–4 days are required for proper diagnostics.

Giardia may also be demonstrated with an antigen detection method which is more sensitive than microscopy but it does not, however, reveal other intestinal parasites.

Trophozoite forms may be searched for in a sample of duodenal or jejunal mucus collected through endoscopy, or examining an object slide that is ”stamped” with the biopsy specimen.

Giardiasis is characterized by a so-called prepatental period, which means that the protozoa may be detected in stools rather late after the transmission. Incubation period is often shorter which may lead to false negative stool samples at the onset of symptoms of the disease.

In chronic giardiasis the protozoa are few, and detection of cysts or Giardia antigens in stools is only sporadic.

Differential diagnosis

Other intestinal infections, particularly Dientamoeba infections (1), should be considered in the differential diagnostics, as well as bile disorders, ulcus, coeliac disease, other malabsorption diseases and lactose intolerance.

It should be borne in mind that detecting one intestinal pathogen does not rule out others, and especially in water-borne infections giardiasis only becomes symptomatic after viral or bacterial diarrhoea.

Treatment and prognosis

The aim is to eradicate both symptoms and the protozoa. Treating symptomless individuals is indicated in order

- to eliminate the source of transmission
- to prevent development of further disorders associated with giardiasis.
-

The most effective drugs are metronidazole (for adults 250–750 mg × 3 for 5–7 days, for children 25–40 mg/kg/day as an oral suspension divided into 2–3 doses for 5–7 days), tinidazole (a single dose of 2 g, for children a single dose of 50 mg/kg but not exceeding 2 g) and albendazole (**C**) (400 mg × 1 for 5 days); these drugs provide cure for over 90% of the patients (**C**). Special regulations may apply to the prescription of tinidazole and albendazole.
During pregnancy, a case of giardiasis with mild symptoms may be temporally left untreated; in an infection with severe symptoms non-absorbable paromomycin p.o. (8–11 mg/kg/day divided into 3 doses) for 7 days is safer than metronidazole. There is, however, no evidence of any relationship between metronidazole exposure during the first trimester of pregnancy and birth defects (**C**).

Relapses occur in most cases 2 weeks after treatment, although they may be seen even after 2 months.

In relapses, a longer course of metronidazole with a higher dose is often efficient (up to 750 mg × 3, for 3 weeks). The sensitivity of giardia to metronidazole or tinidazole may, however, be decreased. If giardia cysts are found in the faeces despite several treatment attempts and despite the treatment of close contacts, either quinacrine (100 mg × 3 for 5 days) or nitazoxanide (for adults and children over 12 years 500 mg × 2 for 3 days, for 4–11-year-olds 200 mg × 2 for 3 days, for 1–3-year-olds 100 mg × 2 for 3 days) may be considered by a specialist in infectious diseases.

Relapses can also be symptomless. Control specimens are useful at least 1 and 2 months after treatment.

Particularly in case of relapse it is useful to examine all persons living in the same household with the patient and to treat all diagnosed cases.

Prognosis is good, and after the protozoan is eliminated, all the complications will also be cured, maybe except for the extremely rare reactive arthritis.

References

1. Rimhanen-Finne R, Hänninen ML, Vuento R et al. Contaminated water caused the first outbreak of giardiasis in Finland, 2007: a descriptive study. Scand J Infect Dis 2010;42(8):613-9.
2. Rimhanen-Finne R, Sakari Jokiranta T, Virtanen MJ et al. Giardia and Cryptosporidium infection in Finland: a registry-based study of their demographic determinants. APMIS 2011;119(11):735-40.

BIJLAGE 3: ZOEKSTRATEGIE NHG-STANDAARD ACUTE DIARREE (M34)

ZOEKSTRATEGIE NHG-STANDAARD ACUTE DIARREE (M34)

[NB: de opbrengst (het aantal gevonden hits) per zoekvraag staat vermeld tussen vierkante haken]

Oriënterende searches, juli 2012

OS1 SR's [36]

(("Diarrhea"[Mesh] AND acute[tiab]) OR acute diarrhea[tiab]) AND ((meta-analysis[pt] OR meta- anal*[tw] OR metaanal*[tw]) OR ("quantitative review"[tw] OR "systematic review"[tw] OR "methodologic review"[tw]) OR (review[pt] AND Cochrane[tw]) NOT (letter[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt]))

OS2 richtlijnen [26]

(("Diarrhea"[Mesh] AND acute[tiab]) OR acute diarrhea[tiab]) AND (guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR health planning guidelines[mh] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, nih[pt] OR consensus development conferences as topic[mh] OR consensus development conferences, nih as topic[mh] OR guidelines[mh] OR practice guidelines as topic[mh] OR (consensus[ti] AND statement[ti]))

OS3 eerstelijn [22]

(("Diarrhea"[Mesh] AND acute[tiab]) OR acute diarrhea[tiab]) AND ("Primary Health Care"[mh] OR "Family Practice"[mh] OR "family medicine"[tw] OR "general practice"[tw] OR "primary health care"[tw] OR "family practice"[tw] OR "primary care"[tw])

OS4 etniciteit [13]

(("Diarrhea"[Mesh] AND acute[tiab]) OR acute diarrhea[tiab]) AND ("Ethnology"[Mesh] OR "ethnology"[Subheading] OR "Ethnic Groups"[Mesh] OR "Continental Population Groups"[Mesh] OR "Minority groups"[Mesh] OR "Suriname/ethnology"[mh] OR "Turkey/ethnology"[mh] OR "Netherlands Antilles/ethnology"[mh] OR "Morocco/ethnology"[mh] OR "Cultural diversity"[mh] OR Surinamese[ti] OR Antillean[ti] OR Moroccan[ti] OR Turkish[ti])

OS5 onze tijdschriften [15]

(("Diarrhea"[Mesh] AND acute[tiab]) OR acute diarrhea[tiab]) AND (Ann Intern Med[Journal] OR Arch Intern Med[Journal] OR BMJ[Journal] OR Br J Gen Pract[Journal] OR Eur J Gen Pract[Journal] OR Fam Pract[Journal] OR J Fam Pract[Journal] OR JAMA[Journal] OR Lancet[Journal] OR N Engl J Med[Journal] OR Ned Tijdschr Geneeskd[Journal] OR Qual Saf Health Care[Journal] OR Scand J Prim Health Care[Journal])

OS6 sekse [31]

(("Diarrhea"[Mesh] AND acute[tiab]) OR acute diarrhea[tiab]) AND ("sex factors"[mh] OR gender*[tw] OR (boy*[ti] OR girl*[ti]) OR (women[ti] OR men[ti]) OR (male[ti] OR female[ti]))

OS7 spoed [28]

(("Diarrhea"[Mesh] AND acute[tiab]) OR acute diarrhea[tiab]) AND ("emergency treatment"[mh] OR "emergency medical services"[mh] OR "first aid"[mh] OR "emergency service, hospital"[mh] OR triage[mh] OR "emergency room"[tw] OR ER[tw])

Specifieke searches, oktober - november 2012

Vrg3 dehydratie kinderen [35]

"Dehydration/diagnosis"[Mesh] AND (standards[sh] OR criteria[tiab] OR features[tiab] OR signs[tiab] OR symptoms[tiab] OR reference standards[mh]) AND (child[tiab] OR children[tiab])

Vrg4 wegen & dehydratatie [9]

"Fluid Therapy"[Mesh] AND effect*[tiab] AND (weight[tiab] OR weighing[tiab] OR weight gain[mh]) AND (dehydrated[tiab] OR dehydration/therapy[mh]) AND child*[tiab]

Vrg5 dehydratatie ouderen [10]

"Dehydration/diagnosis"[Mesh] AND (standards[sh] OR criteria[tiab] OR features[tiab] OR signs[tiab] OR symptoms[tiab] OR reference standards[mh]) AND (aged[tiab] OR elder*[tiab] OR old[tiab]) NOT (child*[tiab])

Vrg6 diagnostische testen verwekkers [63]

((("Diarrhea/microbiology"[mh] OR diarrhea/diagnosis[mh]) AND acute*[tiab]) OR acute diarrhea[tiab]) AND (PCR[tiab] OR polymerase chain reaction[mh] OR feces/microbiology[mh] OR feces[tiab] OR faeces[tiab] OR stool[tiab]) AND (sensitivity and specificity[mh] OR (predictive[tw] AND value[tw]))

Vrg7 loperamide & kinderen [17]

("Loperamide"[Mesh] OR loperamide[tiab]) AND child*[tiab] AND (diarrhea[tw] OR gastroenteritis[tw])

Vrg8 reizigers antibioticum [42]

(("Diarrhea"[Mesh] AND traveler*[tiab]) OR traveler's diarrhea[tiab] OR travelers diarrhea[tiab]) AND ("Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR "Anti-Bacterial Agents"[Pharmacological Action]) AND (effect* OR random*[tiab] OR meta-analysis[tiab])

Vrg9 acuut antibioticum [86]

(("Diarrhea"[Mh] AND acute*[tiab]) OR acute diarrhea[tiab]) AND ("Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR "Anti-Bacterial Agents"[Pharmacological Action]) AND (effect* OR random*[tiab] OR meta- analysis[tiab])

Vrg10A probiotica & preventie [55]

(("Diarrhea/prevention and control"[Mh] AND acute*[tiab]) OR acute diarrhea[tiab]) AND (probiotic*[tiab] OR probiotics[mh]) AND (effect* OR random*[tiab] OR meta-analysis[tiab])

Vrg10B probiotica & behandeling [49]

(("Diarrhea/drug therapy"[Mh] AND acute*[tiab]) OR acute diarrhea[tiab]) AND (probiotic*[tiab] OR probiotics[mh]) AND (effect* OR random*[tiab] OR meta-analysis[tiab])

Vrg11 anti-secretoire medicatie [33]

("Antidiarrheals"[Pharmacological Action] OR anti-secretory[tiab]) AND (("Diarrhea/drug therapy"[Mesh] AND acute[tiab]) OR acute diarrhea[tiab]) AND (effect*[tiab] OR random*[tiab] OR meta-anal*[tiab])

Vrg13 effect rotavirusvaccin [277]

("Rotavirus Vaccines/adverse effects"[Mesh] OR "Rotavirus Vaccines/contraindications"[Mesh] OR "Rotavirus Vaccines/therapeutic use"[Mesh]) AND (effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR safety[tiab]) AND (("2006/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]) AND (Dutch[lang] OR English[lang] OR French[lang] OR German[lang]))

Specifieke searches, januari - maart 2013

Klinische relevantie DF [32]

("Dientamoeba"[Mesh] OR "Dientamoebiasis"[Mesh] OR dientamoeba fragilis[tiab]) AND (diagnosis[sh] OR classification[sh] OR clinical relevance[tiab] OR clinical importance[tiab] OR clinical presentation[tiab])

Verwekkervraag /sleutelpublicatie [91]

((diarrhea/diagnosis[majr] AND acute[tiab]) OR gastrointestinal diseases/diagnosis[majr]) AND pathogen*[tiab] AND enterobacteriaceae[mh]

Verwekkervraag verbreed [293]

(((diarrhea/diagnosis[majr] AND acute[tiab]) OR gastrointestinal diseases/diagnosis[majr]) AND pathogen*[tiab] AND enterobacteriaceae[mh] AND (("2007/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR ((diarrhea/microbiology[mh] OR diarrhea/diagnosis[mh] OR gastroenteritis/microbiology[mh] OR gastroenteritis/diagnosis[mh]) AND pathogen*[ti] AND (("2007/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Dutch[lang])))

Verwekkervraag opnieuw [115]

"Polymerase Chain Reaction/methods"[Mesh] OR ("Bacteriological Techniques/methods"[Mesh] AND "Molecular Diagnostic Techniques/methods"[Mesh]) AND evaluation studies[pt] AND (diarrhea[mh] OR gastrointestinal[tiab] OR fecal[tiab])

Diagnostiek ouderen [137]

"Dehydration"[Mesh] AND (diagnosis[sh] OR standards[sh] OR criteria[tiab] OR features[tiab] OR signs[tiab] OR symptoms[tiab] OR reference standards[mh]) AND (aged[tiab] OR elder*[tiab] OR old[tiab]) NOT (child[mh] NOT (child[mh] AND adult[mh]))

Risicofactoren [240]
"Dehydration"[mh] AND risk factors[mh] Lactose-intolerantie & etniciteit [195]

"Lactose Intolerance"[Mesh] AND ("Continental Population Groups"[Mesh] OR blacks[tiab] OR asians[tiab])

Specifieke searches, augustus – september 2013

Vrg10 opnieuw smal [147]

(("Diarrhea/drug therapy"[Mh] OR "Diarrhea/prevention and control"[Mh] OR acute diarrhea[tiab]) AND (probiotic*[tiab] OR probiotics[mh]) AND (effectiv*[tiab] OR effect[tiab] OR effects[tiab] OR random*[tiab] OR meta-analysis[tiab]) AND (("2005/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) NOT (((((("Diarrhea/prevention and control"[Mh] AND acute*[tiab]) OR acute diarrhea[tiab]) AND (probiotic*[tiab] OR probiotics[mh]) AND (effect* OR random*[tiab] OR meta-analysis[tiab]) AND (("2005/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR ((("Diarrhea/drug therapy"[Mh] AND acute*[tiab]) OR acute diarrhea[tiab]) AND (probiotic*[tiab] OR probiotics[mh]) AND (effect* OR random*[tiab] OR meta-analysis[tiab]) AND (("2005/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))) AND (("2005/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))

Vrg10 opnieuw breed [216]

("Diarrhea/drug therapy"[Mh] OR "Diarrhea/prevention and control"[Mh] OR acute diarrhea[tiab]) AND (probiotic*[tiab] OR probiotics[mh]) AND (effectiv*[tiab] OR effect[tiab] OR effects[tiab] OR random*[tiab] OR meta-analysis[tiab])

Blastocystisvraag [62]

(("Blastocystis hominis"[Mesh] OR "Blastocystis hominis"[tiab] OR blastocystis spp[tiab] OR (blastocystis[mh] AND humans[mh])) AND (randomized controlled trial[pt] OR drug therapy[sh] OR therapeutic use[sh:noexp] OR random*[tw]) AND (("2006/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR ((((("Blastocystis hominis"[Mesh] OR "Blastocystis hominis"[tiab] OR blastocystis spp[tiab] OR (blastocystis[mh] AND humans[mh])) AND (pathology[sh] OR pathogen*[tiab]) AND (("2006/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) NOT ((("Blastocystis hominis"[Mesh] OR "Blastocystis hominis"[tiab]) AND (pathology[sh] OR pathogen*[tiab])) AND (english[la] OR dutch[la]) AND (("2006/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))) AND (("2006/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))

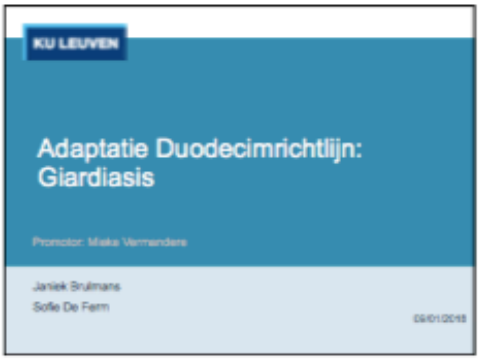
https://www.nhg.org/themas/publicaties/zoekstrategieen
(laatst geraadpleegd 10 april 2018)

BIJLAGE 4: FEEDBACK LEESCOMMISIE

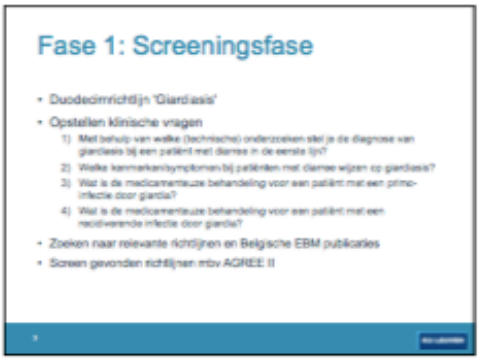
Feedback stappen 1 t/m 5 adaptatie Duodecim-aanbevelingen ikv MANAMA-thesis jaar 1 - fase 1			
Titel Duodecim-richtlijn: Giardia Lamblia			
Naam haio: Sofie De Ferm / Janiek Brulmans			
Naam lid leescomité: Paul Van Royen			
Vragen			
Stap 1	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de klinische vragen concreet (duidelijk afgelijnd)?	ja		bij vragen over diagnose als outcome specificiteit toevoegen (aantonende
Kunnen er klinische vragen geschrapt worden?	nee		
Zijn alle klinische vragen uit de Duodecim-richtlijn opgelijst?	nee		geen klinische vraag over niet-medicamenteuze maatregelen: preventie van verspreiding, informatie, opvolging
Stap 2	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Werd in alle relevante internationale bronnen gezocht?	ja		
Werd in alle relevante Belgische bronnen gezocht?	ja		
Werden alle mogelijke trefwoorden in aanmerking genomen bij het zoeken naar richtlijnen?	ja		
Zijn de richtlijnen waarmee vergeleken wordt up-to-date?	ja		WHO richtlijn dtaeert al van 2008 - had al in stap 3 kunnen geëxcludeerd
Stap 3	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Worden de redenen van exclusie en inclusie van de richtlijn(en) voldoende* aangegeven?	ja		
Wordt in voldoende mate aangegeven in welke periode de auteurs van de richtlijn naar literatuur hebben gezocht?	ja		
Stap 4.1 (enkel van toepassing voor screening door studenten)	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Is de AGREE II-procedure correct toegepast door ten minste 2 beoordelaars?	ja		
Is bij negatieve scores voldoende duidelijk wat de majeure kritieken zijn?	ja		goede argumentatie van alle scores
Stap 4.2-4.5			
4.2 inhoud van elke aanbeveling	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de geïnventariseerde antwoorden op de klinische vragen gericht op klinisch handelen (achtergrond-informatie hoeft niet in de tabel te staan)?	ja		
Worden de niveaus van bewijskracht en/of grades of recommendation aangegeven en is het duidelijk welk classificatiesysteem er gebruikt wordt?	ja		voor zover beschikbaar zijn deze duidelijk aangegeven - gebruik geen GRADE niveau D - dit is dan GPP good practice point

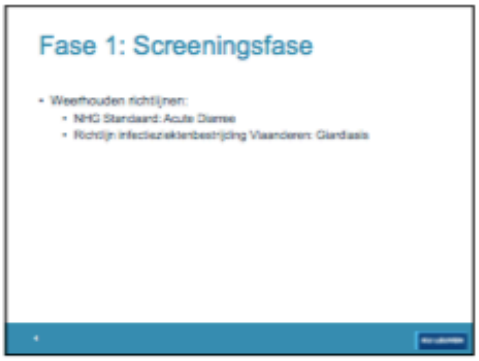
4.3 courantheid	**Ja/Nee?**	**reden**	
Is de geciteerde evidence als onderbouwing voor de aanbeveling(en) actueel genoeg?	nee		
Zo niet, is er een quick search gebeurd naar recentere evidentie met hoog niveau van bewijskracht?	ja		
Zo ja, worden deze referenties in het raster vermeld?	ja		maar één referentie vermeld bij diagnostiek - BMJ 2016
4.4 samenhang	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de beoordeling van samenhang tussen zoekstrategie, evidence en aanbeveling goed uitgevoerd en helder geformuleerd?	ja		voor bepaalde richtlijnen geen evidentietabellen
4.5 toepasbaarheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de conclusie correct mbt het al dan niet extrapoleerbaar zijn van de aanbeveling naar de Belgische zorgcontext?	ja		
Stap 5	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de redenen voor adaptatie voldoende duidelijk?			stap nog niet uitgevoerd ?
Is de conclusie tot het al dan niet adapteren van de aanbevelingen KLINISCH/METHODOLOGISCH correct?			stap nog niet uitgevoerd ?
Werd voldoende vergeleken met Belgische informatie?	nee		geen vergelijking met Belgische EBM informatie
Is de keuze van de richtlijn voor adaptatie van de aanbeveling gefundeerd?			
Eindoordeel	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Het resultaat van fase 1 vormt een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, en wordt zonder aanpassingen goedgekeurd.			
Het resultaat van fase 1 vormt mits aanpassingen een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, maar wordt voorlopig nog niet goedgekeurd.	ja		nog niet volledig uitgewerkte stap 5
Het resultaat van fase 1 voldoet niet (als basis voor de eventuele verdere adaptatiefase), en dient opnieuw te worden doorlopen.			
Advies mbt adaptatie	**Advies**	**Commentaar**	
Wat is uw advies met betrekking tot het al dan niet adapteren van deze Duodecim-richtlijn?	mineure adaptatie		

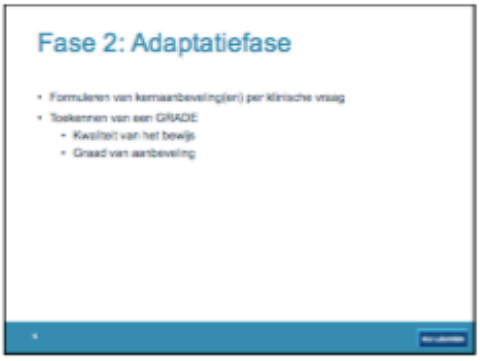
BIJLAGE 5: POWERPOINTPRESENTATIE

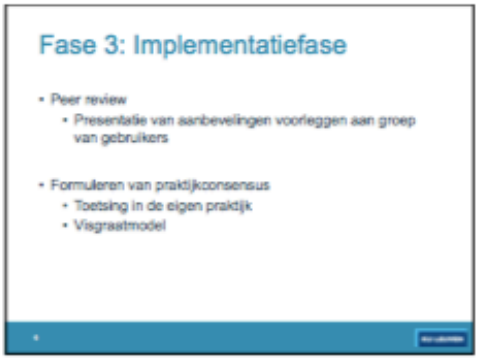












Peer Review

Giardia Lamblia

- Eencellige parasiet (protozoa)
- Infectie: cysten via de mond
- Vegetatieve stadium in de gastheer: in de darm (duodenum en jejunum)
- Cystestadium buiten de gastheer
- *G. lamblia* is niet invasief.
- Pathogenese; nog onvolledig opgehelderd.
- Incubatietijd: 14 dagen

Klinische vragen

- **Klinische vraag 1:** Met behulp van welke (technische) onderzoeken stel je de diagnose van giardiasis bij een patiënt met diarree in de eerste lijn?
- **Klinische vraag 2:** Welke kenmerken/symptomen bij patiënten met diarree wijzen op giardiasis?
- **Klinische vraag 3:** Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met primo-infectie door giardia?
- **Klinische vraag 4:** Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een recidiverende infectie door giardia?

Discussie

- ***Klinische vraag 1:*** *Met behulp van welke (technische) onderzoeken stel je de diagnose van giardiasis bij een patiënt met diarree in de eerste lijn?*

- **Aanbeveling (1):**
  - Laat het feceesstaal microscopisch onderzoeken. Herhaal het onderzoek zo nodig tot 3 maal toe, met een interval van 2-4 dagen. *(Grade 1B)*

Discussie

- ***Klinische vraag 1:*** *Met behulp van welke (technische) onderzoeken stel je de diagnose van giardiasis bij een patiënt met diarree in de eerste lijn?*

- **Aanbeveling (2):**
  - Giardia Lamblia kan ook worden aangetoond met een antigeendetectiemethode. (Deze methode is gevoeliger dan microscopie maar er kunnen echter geen andere fecale parasieten mee worden opgespoord.) *(Grade 1B)*

Discussie

- ***Klinische vraag 1:*** *Met behulp van welke (technische) onderzoeken stel je de diagnose van giardiasis bij een patiënt met diarree in de eerste lijn?*

- **Aanbeveling (3):**
  - Overweeg bij bepaalde patiëntengroepen (patiënten die ziek zijn, die immuungecompromitteerd zijn, die persisterende klachten hebben of patiënten met een verhoogd besmettingsgevaar voor anderen) PCR onderzoek voor de diagnostiek van giardiasis. Gezien PCR diagnostiek nog niet in elk Belgisch laboratorium beschikbaar is, raden we aan om te overleggen met het laboratorium. *(Grade 2B)*

Discussie

- *Klinische vraag 2: Welke kenmerken/symptomen bij patiënten met diarree wijzen op giardiasis?*

- **Aanbeveling (1):**
  - Denk aan acute giardiasis bij volgende symptomen/kenmerken:
    - Symptomen die 1-3 weken na infectie beginnen
    - Epigastrische krampen, nausea
    - Een waterachtige tot meer vaste, overvloedige, stinkende, bleke of drijvende stoelgang
    - Tenesmus, vooral 's morgens en na maaltijden
    - Opgeblazen gevoel, flatulentie, anorexie, gewichtsverlies

    (Grade 1B)

Discussie

- *Klinische vraag 2: Welke kenmerken/symptomen bij patiënten met diarree wijzen op giardiasis?*

- **Aanbeveling (2):**
  - Denk aan chronische giardiasis bij volgende symptomen/kenmerken:
    - Vergelijkbaar met de acute vorm maar milder
    - Afwisselend symptomatische en asymptomatische periodes
    - Volgende complicaties:
      - secundaire malabsorptie, bv. lactose-intolerantie, zelfs onvolledige villus atrofie,
      - pancreatitis, cholangitis,
      - zeldzaam groeiretardatie bij kinderen en mogelijks ook reactieve artritis, urticaria en uveitis.

      (Grade 1B)

Discussie

- *Klinische vraag 3: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met primo-infectie door giardia?*

- **Aanbeveling (1):**
  - Als behandeling voor volwassenen bevelen wij therapie met metronidazol of tinidazol aan.
    - Metronidazol wordt als volgt gedoseerd: 2g eenmaal per dag gedurende 3 dagen of 500 mg tweemaal per dag gedurende 7-10dagen.
    - De posologie van tinidazol is 2g eenmalig.
    - Bij kinderen genieten dezelfde producten voorkeur, weliswaar in een magistrale bereiding: Metronidazol 25-40mg/kg, twee tot driemaal per dag gedurende 5-7 dagen of tinidazol 50mg/kg (maximaal 2g) eenmalig. *(Grade 1B)*

Discussie

- *Klinische vraag 4: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een recidiverende infectie door giardia?*

- **Aanbeveling:**
  - Bij een aangetoond recidief van giardiasis wordt er een langdurige behandeling met een hogere dosis Metronidazol overwogen. *(Grade 1C)*

Dank voor jullie aandacht en medewerking!



Bronnen

- Ebmpracticenet: duodecimrichtlijn 'Giardiasis'
- NHG Standaard: Acute Diarree
- Richtlijn infectieziektenbestrijding Vlaanderen: Giardiasis

BIJLAGE 6: TOESTEMMINGSFORMULIER

TOESTEMMINGSFORMULIER

Masterproef: Giardiasis
Hierbij,
bevestig ik
NAAM en Voornaam= …….
mijn deelname aan de peer review en/of het formuleren van een praktijkconsensus dat gevoerd wordt in het kader van de masterproef “Giardiasis”.
geef ik toestemming, in het kader van het vermelde project, om de kwalitatieve gegevens die verzameld worden te gebruiken mits hun anonimisatie;
stem ik toe dat mijn naam en functie in de lijst van deelnemende personen aan het interview zal verschijnen, als deze lijst wordt gepubliceerd in het onderzoeksrapport dat voortvloeit uit dit project.

Functie/Titel die in het rapport moet verschijnen:
_____

Handtekening

BIJLAGE 7: AANVRAAG ETHISCHE COMMISSIE

KU LEUVEN

UZ LEUVEN

GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN

MASTERPAPER PROTOCOL: COMBINED PROSPECTIVE & OBSERVATIONAL STUDY

1. STUDY SYNOPSIS

Protocol - full title	Adaptatie duodecimrichtlijn: Giardiasis	
Protocol acronym - short title	Giardiasis	
Version and date of final protocol	Date:Click here to enter a date.	Version:
Version and date of protocol amendments	Date:Click here to enter a date.	Version:
Sponsor	Name: KU Leuven Address: Oude Markt 13, 3000 Leuven	
Principal Investigator – Promotor	Name: Mieke Vermandere	
	Telephone: +32 16 37 72 81 of +32 16 37 66 21	
	Email: mieke.vermandere@kuleuven.be	
Sub-investigator – Student(s)	Name: Sofie De Ferm	
	Student number: s0216526	
	Telephone: +32 476 63 22 91	
	Email: sofie.deferm@student.kuleuven.be	
	Name: Janiek Brulmans	
	Student number: s0218141	
	Telephone: +32 474 25 35 58	
	Email: janiek.brulmans@student.kuleuven.be	

Sites participating in the study	Eerstelijnsgeneeskunde, huisartsgeneeskunde
Purpose of study	Adaptatie van een Finse duodecimrichtlijn (Giardiasis) naar de Belgische normen, om deze toepasbaar te maken in de dagdagelijkse Belgische zorgsetting.
Primary objective	Met behulp van welke (technische) onderzoeken stel je de diagnose van giardiasis bij een patiënt met diarree in de eerste lijn? Welke kenmerken/symptomen bij patienten met diarree wijzen op giardiasis? Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patient met een primo-infectie door giardia? Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patient met een recidiverende infectie door giardia?
Secondary objective(s)	/
Endpoints	Aanbevelingen voor huisartsen ter diagnose en behandeling van giardiasis.
Sample Size	
Participants to include	Huisartsen (in opleiding)

2. BACKGROUND AND RATIONALE

Briefly explain the background and issues of your research. Make a convincing case as to why your research would create valuable and useful knowledge. (Maximum 10 lines)

De adaptie van een duodecimrichtlijn heeft als doel om richtlijnen te bekomen die door huisartsen in België gebruikt kunnen worden. Ze worden aangepast aan de Belgische zorgcontext. Dit gebeurt in verschillende stappen. Allereerst worden er klinische vragen opgesteld, gevolgd door literatuuronderzoek om bruikbare richtlijnen (en artikels) te vinden over giardiasis. Nadien worden deze richtlijnen beoordeeld m.b.v. het AGREE II instrument. Vervolgens wordt de wetenschappelijke onderbouwing van de richtlijnen nagegaan en worden de aanbevelingen per richtlijn bekeken. De bestaande duodecimaanbevelingen worden behouden of aangepast en krijgen een GRADE of recommendation. Nadien volgt de implementatiefase: de aanbevelingen worden getoetst bij huisartsen (in opleiding) en zo nodig nog aangepast.

3. STUDY OBJECTIVES AND DESIGN

3.1 Study objectives

Formulate specific statements of the purpose of your study (i.e. aims and objectives).

Het doel van de studie is om de bestaande duodecimaanbevelingen aan te passen aan de Belgische zorgcontext.

3.2 Primary endpoints

Technische onderzoeken waarmee de diagnose giardiasis gemaakt kan worden.
Klinische symptomen die passen bij giardiasis.
Medicamenteuze behandeling voor een primo-infectie door giardia.
Medicamenteuze behandeling voor een recidiverende infectie door giardia.

3.3 Secondary endpoints

/

3.4 Study Design – prospective observational study

Describe the design of the study to be conducted.

Initieel bestaat deze studie uit een vergelijkende literatuurstudie, waarna deze wordt geïmplementeerd en getoetst in de huisartssetting.

3.5 Study Flowchart

	Screen visit	Teleph.	Visit	Visit
Informed consent	X			

Seminariegroepen	x			
Huisartsgroepen	x			

4. DATA COLLECTION AND DATA HANDLING

4.1 Data collection

Specify the source and method of the data to be collected / obtained and specify the time period that will be studied.

Note: As this concerns a retrospective study, the past will be examined using already rightfully collected data from files that are:
- *medical files of the study participants*
- *other accessible data files/bases with collected personal data of the study participants, e.g. pharmaceutical files, vaccination data bases, RIZIV data bases, disease registers, …*

Na een presentatie van de nieuwe geformuleerde aanbevelingen zal er hierover een discussie gevoerd worden of deze al dan niet toepasbaar zijn in de huisartsenpraktijk.

Er worden geen medische/persoonlijke gegevens van de participanten gebruikt.

4.2 Data handling

Specify what kind of data will be collected (see definitions and links below):
https://www.privacycommission.be/nl/brochures-voor-de-onderzoeker
https://www.privacycommission.be/sites/privacycommission/files/documents/vademecum-biomedisch-onderzoek_0.pdf

PLEASE DELETE BELOW DEFINITIONS ONCE THE KIND OF DATA IS CLEARLY SPECIFIED

Anonymous data *are data that cannot be related to an identified or identifiable person and such data are consequently not personal data. Anonymous data can be collected (no identified or identifiable data are mentioned on questionnaire) or data can be anonymized after collection (once received but before analysis identified or identifiable data are deleted.*

Personal data *reveal information about an identified or identifiable natural person. In other words, personal data are all data allowing for the identification of an individual. Personal data include an individual's name, a picture, a phone number, even a professional phone number, a code, a bank account number, an e-mail address, a fingerprint, … They do not only include data having to do with individuals' privacy, but also data having to do with an individual's professional or public life.*

Encoded data *are personal data that can only be related to an identified or identifiable person by means of a code. The investigators are obliged to protect the personal and encoded data from disclosure outside the study according to the terms of the protocol and the informed consent document. The participant's name or other identifiers should be stored separately from the study data and replaced with a unique code to create a new identity for the participants. Encoded data are personal data and not anonymous data.*

Anonieme data.

5. SELECTION AND WITHDRAWAL OF PARTICIPANTS

5.1 Inclusion criteria

List details such as age, sex, disease, prior treatment constraints etc., under which a participant is deemed to be suitable (eligible) to participate in the study. Informed consent to participate must be stated as an inclusion criterion. A simple list format is the preferred style.

HAIO's en huisartsen

5.2 Exclusion criteria

List details such as age, sex, disease, prior treatment constraints etc., under which a participant is considered to be unsuitable for inclusion into the study population. A simple list format is the preferred style.

Specialisten

5.3 Expected duration

Specify the expected participation and define the end of the study for the study participant.

December 2017 t.e.m. februari/maart 2018?

5.4 Recruitment

Specify who will recruit the participants and how and by whom the participants will be approached for inclusion and obtainment of such informed consent.

De deelnemers worden gekozen uit onze seminariegroep en uit onze huisartsenpraktijken waar we stage lopen.

6. ASSESSMENT OF SAFETY

In case of safety issues (adverse events / serious adverse events) the student will promptly contact the Principal Investigator / Promotor who will be responsible for follow up.

/

7. STATISTICS

Describe the measures taken to avoid, or at least minimize, biases.

De verschillende stappen warden duidelijk genoteerd in de matrix.

7.1 Sample size

Give the number of participants to be enrolled, together with the rationale for the sample size (the "power calculation").

Seminariegroep: 11 deelnemers (10 HAIO's en 1 STACO)

Huisartsenpraktijk: 8 en 4 huisartsen

7.2 Analysis

Describe the statistical methods to be employed, including timing of any planned interim analyses. Stipulate the level of significance that is to be used in each study analysis, together with the procedure(s) for accounting for any missing, unused, and spurious data. Procedures for reporting any deviation from the original statistical plan should be described and justified.

De implementatiefase betreft een kwalitatief onderzoek, geen kwantitatief onderzoek. We zullen werken m.b.v. powerpointpresentaties, korte vraagstellingen en casuïstiek.

8. DIRECT ACCESS TO SOURCE DATA AND DOCUMENTS

The investigator(s) and the institution(s) will permit study-related monitoring, audits, ethical review and regulatory inspections (where appropriate) by providing direct access to source data.

9. ETHICS APPROVAL

The study will be conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki (current version), the principles of GCP and in accordance with all applicable regulatory requirements.

Publications will be coordinated by the Principal Investigator. Authorship to publications will be determined in accordance with the requirements published by the International Committee of Medical Journal Editors and in accordance with the requirements of the respective medical journal.

The study can and will be conducted only on the basis of prior informed consent by the participants, or their legal representatives, to participate in the study. The Investigators and participating sites shall obtain a signed informed consent form (ICF) for all participants prior to their enrollment and participation in the study in compliance with all applicable laws, regulations and the approval of the OBC / (local) Ethics Committee, if required. The Investigators and participating sites shall retain such ICFs in accordance with the requirements of all applicable regulatory agencies and laws. The template ICF is attached hereto.

10. DATA HANDLING AND DATA MANAGEMENT

Give details of whether paper or electronic CRF will be used, describe the proposed database etc.

11. CONFIDENTIALITY AND DATA PRIVACY

The Investigators and participating sites shall treat all information and data relating to the study disclosed in this study as confidential and shall not disclose such information to any third parties or use such information for any purpose other than the performance of the study. The collection, processing and disclosure of personal data, such as participant's health and medical information is subject to compliance with applicable personal data protection and the processing of personal data (Directive 95/46/EC and Belgian law of December 8, 1992 on the Protection of the Privacy in relation to the Processing of Personal Data).

12. PUBLICATION POLICY

Publications will be coordinated by the Principal Investigator. Authorship to publications will be determined in accordance with the requirements published by the International Committee of Medical Journal Editors and in accordance with the requirements of the respective medical journal.

13. ANNEXES

- ☐ ICF
- ☐ Questionnaire (if applicable)
- ☐ Other (specify): .....

14. REFERENCES

NHG-standaard: Acute diarree
Richtlijn infectieziektenbestrijding Vlaanderen: Giardiasis
Duodecim richtlijn Giardiasis

BIJLAGE 8: GOEDKEURING ETHISCHE COMMISSIE

KU LEUVEN
UZ LEUVEN
GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN

English version below.

Ons kenmerk: MP003136
Uw kenmerk: Masterproef studie: Giardiasis
Leuven, 22-12-2017

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Mieke Vermandere
Geachte Sofie De Ferm, Janiek Brulmans

De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven verleent hierbij een gunstig advies aan de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie. De studie werd goedgekeurd op 22-12-2017

Aangezien het om een Masterproefproject binnen de Groep Biomedische Wetenschappen van de KU Leuven gaat, werd de aanvraag tot de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven ingediend via de Onderwijs-Begeleidings-Commissie.

De Commissie heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy. De Ethische Commissie Onderzoek UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiënt-gegevens bij contact met levende personen, patiënten en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten.

Dit gunstig advies betreft de indiening van 21-12-2017 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en). Elke wijziging aan het protocol doet dit gunstig advies vervallen. U dient in dat geval tijdig een amendement voor advies voor te leggen aan de commissie die eerder uw dossier goedkeurde.

De Commissie bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving.

De Commissie bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. Minne Casteels
Voorzitter
Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven

Prof. dr. Pascal Borry
Voorzitter
Onderwijs-BegeleidingsCommissie voor Medische Ethiek KU Leuvenv