Adaptatie Duodecim richtlijn:
Giardiasis

Sofie De Ferm, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Mieke Vermandere, Katholieke Universiteit Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaren: 2016 - 2018

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Inhoud

1 Abstract 1

2 Inleiding 2

3 Doelstellingen 2

4 Onderzoeksmethoden 3

4.1 Screeningsfase 3

4.1.1 Definiëren van de klinische vragen 3

4.1.2 Zoeken naar relevantie richtlijnen 3

4.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen 4

4.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen 4

4.1.5 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 5

4.1.6 Nazicht door de leescommissie 5

4.2 Adaptatiefase 5

4.2.1 Een eerste versie opmaken 5

4.3 Implementatiefase 6

4.3.1 Peer review 6

4.3.2 Formuleren van een praktijkconsensus 6

5 Resultaten 7

5.1 Screeningsfase 7

5.1.1 Definiëren van de klinische vragen 7

5.1.2 Zoeken naar relevante richtlijnen 8

5.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen 8

5.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen 8

5.1.5 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 12

5.1.6 Nazicht door de leescommissie 14

5.2. Adaptatiefase 15

5.3. Implementatiefase 18

5.3.1 Peer review 18

5.3.2 Formuleren van een praktijkconsensus 21

6 Discussie 23

6.1 Inzichten 23

6.2 Sterktes en beperkingen 23

6.2.1 Sterktes 23

6.2.2 Beperkingen 24

7 Conclusie/Besluit 24
8 Dankwoord 25
9 Referenties 25
10 Bijlagen 26
10. 1 Oorspronkelijke Duodecimrichtlijn 26
10.2 Zoektermen NHG 28
10.3 Feedback leescommissie 32
10.4 Aanvraag ethische commissie 34
10. 5 Goedkeuring ethische commissie 41
10.6 Toestemmingsformulier implementatiefase 43
10. 7 PowerPoint presentatie peer review 44

1 Abstract

Titel: Giardiasis
HAIO: Sofie De Ferm, Katholieke Universiteit Leuven
Promotor: Dr. Mieke Vermandere, Katholieke Universiteit Leuven

Context en doelstellingen
Duodecim richtlijnen zijn richtlijnen die hun oorsprong vinden in Finland en die aangeboden worden op het online leerplatform Ebpracticenet. Deze richtlijnen zijn nog niet aangepast aan de Belgische zorgcontext. Het doel van deze masterproef is om de Duodecim richtlijn 'Giardiasis' aan te passen aan de Belgische zorgsetting zodat deze gebruikt kan worden door zorgverleners in de eerste lijn.

Onderzoeksvragen
De herziening van deze richtlijn focust zich op de diagnostiek en behandeling van giardiasis. Volgende klinische vragen worden in deze masterproef behandeld: 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 patiënten met diarree wijzen op giardiasis? Mijn collega HAIO Janiek Brulmans behandelt de volgende klinische vragen in haar masterproef: Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een primo-infectie door Giardia? Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een recidiverende infectie door Giardia?

Materiaal en methode
De adaptatie van een Duodecim richtlijn gebeurt in verschillende stappen. In de screeningsfase worden de klinische vragen opgesteld, wordt er een literatuuronderzoek gedaan en worden de gevonden richtlijnen beoordeeld met behulp van AGREE II. In de adaptatiefase wordt beslist of de bestaande Duodecim aanbevelingen worden behouden of worden aangepast en krijgen ze een GRADE. In de implementatiefase worden de aanbevelingen getoetst bij huisartsen (in opleiding) en zo nodig nog aangepast. Tevens wordt er een praktijkconsensus opgesteld.

Resultaten
In de screeningsfase worden twee richtlijnen weerhouden. In de adaptatiefase worden de aanbevelingen kritisch bestudeerd en afhankelijk van de wetenschappelijke onderbouwing nog aangepast. Aan de hand van bovenstaande procedure worden de originele aanbevelingen omtrent diagnostische onderzoeken aangepast. De originele aanbevelingen omtrent symptomatologie worden niet aangepast.

Conclusie
Deze masterproef resulteert in een geadapteerde richtlijn met aanbevelingen die een antwoord kunnen bieden op de klinische vragen betreffende de diagnostiek en behandeling van giardiasis.

Trefwoorden
ICPC-code D70.03 Giardiasis

Contact
sofiedeferm@hotmail.com

2 Inleiding

Giardia Lamblia (G. duodenalis, G. intestinalis) is een eencellige parasiet behorende tot de protozoa. Giardia Lamblia bestaat uit twee ontwikkelingsstadia. Het vegetatieve of trofozoïetstadium is het stadium binnen de gastheer. Buiten de gastheer overleeft deze parasiet onder de vorm van cysten, het zogenaamde infectieuze stadium. (1)

Infectie gebeurt door opname van de cysten via de mond, bijvoorbeeld door het drinken van besmet water, het eten van besmet voedsel of direct van mens op mens. De parasiet excysteert onder invloed van o.a. het zure milieu in de maag waardoor er in het duodenum trofozoïeten vrijkomen die zich kunnen vasthechten aan het darmepitheel. Hij kan zich terug omvormen tot een cyste en via het distale deel van het colon naar het externe milieu passeren. (1)

De incubatietijd bedraagt gemiddeld veertien dagen. De prepatente periode (de minimale tijd tussen het moment van besmetting en de eerste mogelijkheid om de parasiet aan te tonen in de feces) bedraagt zo'n 10 tot 36 dagen. (1)

De prevalentie van deze flagellaat in feces varieert van 2 tot 7% in de industrielanden en van 2 tot 30% in de ontwikkelingslanden. (2) Het aantal nationaal geregistreerde gevallen van G. lamblia-infecties ligt sinds 2004 tussen 10 000 en 14 000. (1)

Besmetting met Giardia Lamblia veroorzaakt het ziektebeeld giardiasis. Personen die besmet zijn, kunnen asymptomatisch blijven of eerder milde klachten hebben met zelflimiterende diarree. Het ziektebeeld kan ook meer uitgesproken zijn met maandenlange klachten van steatorree, flatulentie, abdominale opzetting, buikkrampen en anorexie, eventueel afgewisseld met klachtenvrije periodes. Vooral bij kinderen kan giardiasis gepaard gaan met complicaties zoals groeiachterstand, secundaire lactasedeficiëntie, reactieve artritis en urticaria. (3)

Ebpracticenet (www.ebpnet.be) is een elektronisch platform dat verschillende nationale en internationale richtlijnen beschikbaar stelt voor Belgische (huis)artsen, verpleegkundigen en kinesitherapeuten. Tot deze richtlijnen behoren de door de Finse artsenvereniging Duodecim ontwikkelde 'EBM guidelines'. De meeste van deze Duodecim richtlijnen zijn niet aangepast aan de Belgische context en moeten herzien worden. Sinds 2012 wordt deze herziening per richtlijn telkens door 2 HAIO's uitgevoerd. (4)

Mijn collega HAIO, Janiek Brulmans, en ik kozen voor de adaptatie van een Duodecim richtlijn omdat richtlijnen een groot onderdeel uitmaken van het leerproces van (huis)artsen. Volgens onze eigen ervaring is dit een van de meest populaire EBM-tools. Met dit project hopen we te kunnen bijdragen aan de kwaliteit van de gezondheidszorg. In ons 7de jaar zijn we samen op buitenlandse ziekenhuisstage geweest naar Uganda. Daar hebben we gemerkt dat Giardia zeker geen zeldzame pathologie is. Hoewel het in België minder vaak voorkomt dan in ontwikkelingslanden, moet er toch aan gedacht worden bij klachten van o.a. diarree. Om die reden is het noodzakelijk dat hier een aangepaste richtlijn voor bestaat.

3 Doelstellingen

Duodecim richtlijnen worden door de redactie van Ebpracticenet beoordeeld op basis van de kwaliteit van inhoud, de consistentie van de aanbevelingen en/of de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. De richtlijn 'Giardiasis' kreeg een negatieve beoordeling en werd doorverwezen voor herziening. De herziening van een Duodecim richtlijn wordt telkens door 2 HAIO's gerealiseerd. Gedurende de herziening volgen we de verschillende stappen die beschreven zijn in het handboek "Adaptatie Duodecim Richtlijnen". (4)

Het doel van deze masterproef is het aanpassen van de Finse Duodecim richtlijn 'Giardiasis' (bijlage 1) aan de Belgische zorgcontext. Er wordt gestreefd naar het opstellen van praktische en wetenschappelijk correct onderbouwde aanbevelingen. De verschillende stappen van dit proces zullen verder worden toegelicht.

4 Onderzoeksmethoden

De herziening van een Duodecim richtlijn gebeurt in 3 fasen, verspreid over 2 jaar. De eerste twee fasen worden zorgvuldig gedocumenteerd in een matrix. Voor de volledige matrix kan u terecht bij de auteurs.

4.1 Screeningsfase

In de screeningsfase worden er klinische vragen opgesteld, gevolgd door een systematisch literatuuronderzoek naar bruikbare richtlijnen (en artikels). Deze richtlijnen worden beoordeeld m.b.v. het AGREE II instrument (5). Per richtlijn wordt gekeken naar de samenhang, courantheid en toepasbaarheid van de aanbevelingen. Met behulp van de gevonden informatie wordt er beslist of de oorspronkelijke Duodecim aanbevelingen al dan niet geadapteerd moeten worden.

De screeningsfase wordt onderverdeeld in 5 stappen. Deze fase duurde van september 2016 tot april 2017.

4.1.1 Definiëren van de klinische vragen

Elke Duodecim richtlijn is opgedeeld in thema's, bijvoorbeeld 'diagnose' en 'behandeling', en subthema's, bijvoorbeeld 'medicamenteuze behandeling' en 'niet-medicamenteuze behandeling'.

Het is de bedoeling dat elke HAIO minstens 2 subthema's selecteert waarvoor het zinvol is deze te vergelijken met andere richtlijnen. Deze subthema's worden vertaald in PIPOH elementen. De letters in 'PIPOH' staan voor 'Patient/population', 'Intervention', 'Professionals', 'Outcomes' en 'Healthcare setting'. Deze PIPOH elementen worden gebruikt om de klinische vragen te formuleren. Er worden tevens inclusie- en exclusiecriteria beschreven.

Het uiteindelijke resultaat is dat elke HAIO een tweetal klinische vragen heeft geformuleerd aan de hand van deze PIPOH elementen.

4.1.2 Zoeken naar relevantie richtlijnen

In een volgende stap wordt er gezocht naar relevante richtlijnen die een antwoord kunnen bieden op de klinische vragen. Het is aangeraden om deze zoektocht uit te voeren met behulp van MESH termen die deze klinische vragen het best omvatten. Er kunnen eventueel inclusie- of exclusiecriteria bepaald worden (bijvoorbeeld taal, publicatiedatum, eindgebruikers,…).

Verschillende databases kunnen geraadpleegd worden. De zoektocht start op de GIN database die richtlijnen van 93 organisaties, verspreid over 46 landen, bevat. Ook andere databases worden geraadpleegd zoals NGC (National Guideline Clearinghouse), NHS guideline finder, de Trip Database en Guideline Central.

Op Belgische websites wordt er eveneens gezocht naar EBM publicaties. Bronnen die geraadpleegd kunnen worden zijn KCE (Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg), HGR (Hoge Gezondheidsraad), Minerva, Farmaka, RIZIV (Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeitsverzekering), BCFI (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) en FOD Gezondheidszorg.

We raadplegen ook nog PubMed en RIVM.

Indien in deze stap geen relevante richtlijnen gevonden worden, dient er een 'de novo' literatuurstudie uitgevoerd te worden.

4.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen

Tijdens een eerste screening van de gevonden richtlijnen wordt er gekeken of de richtlijnen een antwoord geven op de klinische vragen. Het is de bedoeling om maximum 5 à 7 richtlijnen te weerhouden. Er wordt hierbij voorrang gegeven aan richtlijnen van organisaties met een gekende hoge kwaliteit (NICE bijvoorbeeld). Nadien volgt een meer uitgebreide beoordeling.

4.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen

In deze fase wordt een meer uitgebreide beoordeling van de geselecteerde richtlijnen uitgevoerd. Elke aanbeveling uit elke richtlijn wordt afzonderlijk geëvalueerd. Er wordt nagegaan of de aanbevelingen nog courant zijn, ze overeenkomen met de onderliggende evidentie en of er rekening gehouden wordt met de Belgische (zorg)context.

4.1.4.1 Evaluatie richtlijnen met AGREE II

Met behulp van het AGREE II-instrument worden de richtlijnen gewaardeerd. AGREE staat voor 'Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation'. Dit instrument is een hulpmiddel voor richtlijnmakers en –gebruikers om de methodologische kwaliteit van richtlijnen te beoordelen. (5)

Deze waardering wordt door elke HAIO afzonderlijk uitgevoerd. Nadien worden beide scores vergeleken en zo nodig worden de scores bij afwijkende resultaten door consensus nog aangepast. Deze evaluatie kan tot gevolg hebben dat een richtlijn alsnog uitgesloten wordt.

4.1.4.2 Inventariseren inhoud van de aanbevelingen

Vervolgens worden in de matrix de verschillende aanbevelingen per klinische vraag opgelijst. Dit wordt zowel voor de Duodecim richtlijn als voor de andere weerhouden richtlijnen gedaan. De grade of recommendation en het niveau van evidentie worden tevens genoteerd.

4.1.4.3 Waarderen aanbevelingen op samenhang

De samenhang van de aanbevelingen wordt beoordeeld aan de hand van 3 stappen. Ten eerste wordt gekeken naar de zoekstrategie. Er wordt hierbij aandacht besteedt aan o.a. de zoekperiode, de inclusie- en exclusiecriteria en de gebruikte databases en zoektermen. Ten tweede kijkt men naar de samenhang tussen de evidentie en de manier waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd. Ten derde kijkt men of er consistentie is tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling.

4.1.4.4 Waarderen aanbeveling op courantheid

In deze fase wordt nagekeken of de richtlijnen nog up to date zijn. De publicatiedatum van de gebruikte literatuur is hierbij belangrijk. Er wordt gecontroleerd of alle belangrijke evidence geciteerd is in de richtlijn. Tevens moet geïnformeerd worden of er geen recentere versie van de richtlijn bestaat. Indien de gebruikte evidentie gedateerd is, dan wordt er volgens het watervalpincipe en met behulp van PICO elementen naar recentere literatuur gezocht. De letters in PICO staan voor 'patient', 'intervention', 'comparison' en 'outcome'.

4.1.4.5 Waarderen aanbevelingen op toepasbaarheid

Tot slot wordt de toepasbaarheid van de aanbevelingen in de Belgische context geëvalueerd. Het is belangrijk dat de aanbevelingen toepasbaar zijn op de besproken doelgroep, dat ze haalbaar zijn qua terugbetaling en ondersteuning en dat er geen sprake is van culturele conflicten.

4.1.5 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Bij de beslissing om al dan niet te adapteren, wordt rekening gehouden met de eigen klinische ervaring, de gevonden aanbevelingen en de Belgische EBM-informatie die voorhanden is. Als gekozen wordt om een aanbeveling te adapteren, dan wordt genoteerd welke richtlijnen en/of aanbevelingen gebruikt zullen worden bij deze adaptatie.

4.1.6 Nazicht door de leescommissie

Als alle voorgaande stappen zijn doorlopen, wordt de matrix beoordeeld door een leescommissie van Ebpracticenet. Na goedkeuring van deze matrix kunnen beide HAIO's de adaptatie van hun praktijkaanbevelingen verder zetten.

4.2 Adaptatiefase

In de adaptatiefase worden de bestaande aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn behouden of aangepast en krijgen ze een GRADE of recommendation. Deze procedure is gebaseerd op een internationaal aanvaard instrument: het Adapte Framework (6).
De adaptatiefase duurde van april tot juli 2017.

4.2.1 Een eerste versie opmaken

De aanbevelingen van de Duodecim richtlijn worden vergeleken met de aanbevelingen die in de vorige stappen weerhouden zijn. Komen de aanbevelingen van Duodecim overeen qua evidentie en onderbouwing met de aanbevelingen uit de matrix, dan blijft de oorspronkelijke Duodecim aanbeveling behouden. Zijn er belangrijke verschillen, dan wordt de Duodecim aanbeveling aangepast of herschreven.

Vervolgens krijgen de aanbevelingen een GRADE toegekend. GRADE omvat enerzijds een beoordeling van de bewijskracht (aan de hand van een letter) en anderzijds een beoordeling van de graad van aanbeveling (aan de hand van een cijfer).

Graden van aanbeveling		**Voordelen vs nadelen en risico's**	**Methodologische kwaliteit van de studies**	**Implicaties**
1 A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
1 B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	
1 C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere bewijskracht beschikbaar komt *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
2 A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of

2 B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	maatschappelijke waarden *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*
2 C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*

Figuur 1: GRADE (Samenvattende tabel)

4.3 Implementatiefase

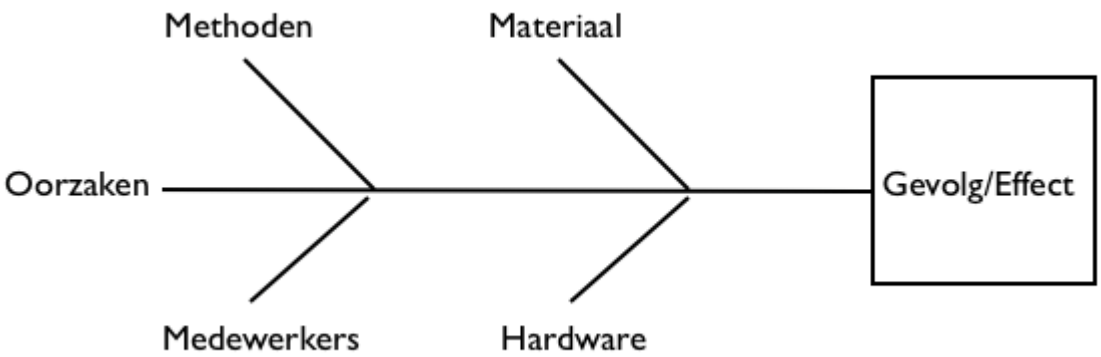
De implementatiefase bestaat uit twee onderdelen. Alvorens te starten, wordt er een aanvraag ingediend bij de Ethische Commissie. Deze fase duurde van september 2017 tot april 2018.

4.3.1 Peer review

Allereerst gebeurt na de formulering van de aangepaste aanbevelingen een eerste toetsing bij andere huisartsen in opleiding in de seminariegroep. Er wordt gepeild naar de haalbaarheid, mogelijke barrières en naar tools die de implementatie kunnen faciliteren. Aan de hand van de verkregen feedback kunnen de aanbevelingen nog aangepast worden.

4.3.2 Formuleren van een praktijkconsensus

In de eigen opleidingspraktijk wordt de implementatie van de richtlijn getoetst. Dit kan gebeuren aan de hand van een visgraatmodel. Er wordt gekeken waar de huidige richtlijn wel of niet gevolgd wordt en wat de redenen hiervoor zijn. Tot slot stelt men samen een praktijkconsensus op.



Figuur 2. Visgraatmodel

5 Resultaten

5.1 Screeningsfase

5.1.1 Definiëren van de klinische vragen

Na het lezen van de Duodecim richtlijn, besluiten we om ons toe te spitsen op de thema's diagnostiek en behandeling van giardiasis. Bij diagnostiek kiezen we voor de subthema's technische onderzoeken en symptomen, bij behandeling kiezen we voor de medicamenteuze behandeling bij primo-infectie en de medicamenteuze behandeling bij recidief. Nadien vertalen we deze subthema's in PIPOH-elementen, en stellen we de volgende klinische vragen op:

1. 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

2. 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

3. 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

4. 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

Ik neem de eerste twee klinische vragen voor mijn rekening, Janiek houdt zich bezig met de twee laatste klinische vragen.

5.1.2 Zoeken naar relevante richtlijnen

We raadplegen verschillende nationale en internationale databases. De volgende MESH termen worden gebruikt: 'diarrhea', 'diarrhoea', 'giardia' en 'diarree'.

In de matrix kan meer informatie gevonden worden over de geconsulteerde databanken, de zoektermen en het aantal hits per zoekopdracht.

5.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen

De zoektocht naar richtlijnen levert uiteindelijk 7 richtlijnen die in eerste instantie relevant lijken voor onze klinische vragen:

1. NHG-Standaard Acute Diarree (7)
2. Richtlijn infectiebestrijding Vlaanderen: Giardiasis (Agentschap Zorg en Gezondheid) (1)
3. Foodborne disease outbreaks : guidelines for investigation and control (WHO) (8)
4. Evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014 (ESPGHAN) (9)
5. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective (WGO) (10)
6. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea (IDSA) (11)
7. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition (BSG) (12)

De Richtlijn infectieziektenbestrijding Vlaanderen is een aanpassing van de Nederlandse LCI-richtlijn van het RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu) uit 2014 (13). LCI is de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding en is onderdeel van het RIVM.

Bij nader inzien besluiten we om de laatste twee richtlijnen alsnog te excluderen. Redenen hiervoor zijn het land van herkomst en de publicatiedatum.

5.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen

5.1.4.1 Evaluatie richtlijnen met AGREE II

Met behulp van het AGREE II-instrument beoordelen we de 5 weerhouden richtlijnen. Janiek en ik doen dit eerst afzonderlijk, nadien vergelijken we onze scores en komen we tot een consensus als deze scores afwijken.

We weerhouden de NHG-standaard en de richtlijn van het Agentschap Zorg en Gezondheid. De WHO-richtlijn is een degelijke richtlijn, maar er wordt maar op 1 van de 4 klinische vragen een antwoord gegeven. De ESPGHAN-richtlijn wordt geëxcludeerd omwille van de doelpopulatie (pediatrie) en de minder goede methodologische kwaliteit. De WGO-richtlijn heeft een onduidelijke methodologie en is inhoudelijk niet relevant genoeg voor onze klinische vragen.

De volledige resultaten kunnen teruggevonden worden in de matrix.

5.1.4.2 Aanbevelingen waarderen op inhoud, samenhang, courantheid en toepasbaarheid

Vanaf hier bespreek ik enkel de eerste twee klinische vragen die ik zelf voor mijn rekening neem. Voor de andere twee klinische vragen verwijs ik naar de masterproef van Janiek Brulmans.

Om het overzichtelijk te houden bespreek ik deze topics hieronder per richtlijn.

Duodecimrichtlijn (Bijlage 1)

a) Aanbevelingen voor klinische vraag 1

'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.'

b) Aanbevelingen voor klinische vraag 2

'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.'

c) Waardering inhoud

Voor geen enkele van deze aanbeveling vermeldt de bronrichtlijn een grade of recommendation of een niveau van evidentie. Volgens Duodecim kan de grade of recommendation dan beschouwd worden als 'D'.

d) Waardering samenhang

De zoekperiode is bij de Duodecim richtlijn redelijk beperkt. Slechts 2 referenties uit 2010 en 2011 worden gebruikt. Het eerste artikel is een beschrijvende studie van Rimhanen-Finne et al (14) en dateert uit 2010. Het tweede artikel uit 2011 van Rimhanen-Finne et al (15) is een 'registry-based' studie. Er wordt in de richtlijn onvoldoende gerefereerd naar deze twee artikels. Verder is er niet veel info over de inclusie- en exclusiecriteria en de zoektermen. Er is geen duidelijke evidentietabel terug te vinden. Voor sommige delen van de richtlijn (epidemiologie, transmissie en behandeling) wordt er

een niveau van bewijskracht en/of grade of recommendation toegekend. Dit geldt echter niet voor de aanbevelingen omtrent de symptomatologie en diagnose van giardiasis.

e) Waardering courantheid

Er worden twee artikels uit 2010 en 2011 geciteerd in de Duodecim richtlijn. Ik verwijs naar de matrix voor meer details.

Ik ga op zoek naar recente referenties die bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden. De PICO elementen die ik gebruik voor de eerste klinische vraag zijn de volgende: P: patiënt met diarree, I: technisch onderzoek, C: geen technisch onderzoek, O: diagnose giardiasis.
De PICO elementen die ik gebruik voor de tweede klinische vraag zijn de volgende: P: patiënt met diarree, I: anamnestische/klinische tekens (symptoms), C: geen anamnestische/klinische tekens (no symptoms), O: diagnose giardiasis.

Ik vind enerzijds een artikel uit het British Medical Journal van 2016 van Minetti C et al (2) waarin meer uitgebreide info over de symptomen en diagnose terug te vinden is. Het betreft een clinical study. Anderzijds kom ik uit op een studie van Gotfred-Rasmussen et al uit 2016 (16) waarin 4 methodes van diagnostiek vergeleken worden.

f) Waardering toepasbaarheid

Al deze aanbevelingen zijn toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Enkel aanbeveling 3 van de eerste klinische vraag kan niet toegepast worden in de eerste lijn. Endoscopie wordt in België namelijk niet uitgevoerd in de eerste lijn. Er kan zo nodig wel doorverwezen worden naar de tweede lijn.

NHG-standaard (7)

a) Klinische vraag 1

'Indien PCR beschikbaar is, dan heeft deze diagnostiek, gezien de betere testeigenschappen, de voorkeur bij de hierboven genoemde patiëntengroepen (patiënten die ziek zijn, die immuungecompromitteerd zijn, die verhoogd besmettingsgevaar opleveren of die persisterende klachten hebben).'

'Wanneer DNA-onderzoek op parasieten niet mogelijk is, wordt de feces, bij voorkeur op twee verschillende dagen, zo vers mogelijk ingestuurd of wordt de TFT gebruikt. De gevoeligheid van het onderzoek kan worden verbeterd door het één of meer keren te herhalen, door gebruik te maken van concentratietechnieken en door de ontlasting direct na productie op te vangen in een fixatief.'

'Indien na negatieve uitslagen toch nog een sterke verdenking op de aanwezigheid van protozoa aanwezig blijft, is in overleg met het laboratorium immunologisch onderzoek mogelijk. Dit gebeurt met enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA), die gebaseerd zijn op het aantonen van specifieke antigenen voor Giardia lamblia in de ontlasting.'

b) Klinische vraag 2

'Protozoa zijn als oorzaak te overwegen naarmate de diarree langer duurt (> 10 dagen).'

'Klachten kunnen variëren van asymptomatisch dragerschap tot langer durende klachten van diarree, gepaard gaande met veel gasvorming, misselijkheid, buikkrampen en vettige stinkende ontlasting.'

c) Waardering inhoud

In de NHG-standaard wordt geen grade of recommendation of niveau van evidentie vermeld.

d) Waardering samenhang

Er is sprake van een ruime zoekperiode. Er werd in verschillende databases gezocht (Pubmed, EMBASE, CINAHL en PsycINFO) via het principe van hiërarchie. Op de website kan een apart document teruggevonden worden met de zoektermen (bijlage 2). Er is geen duidelijke informatie over de inclusie- en exclusiecriteria.

De consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en tussen de samenvatting van de evidentie en de formulering wordt uitgelegd in de handleiding "Ontwikkelen van NHG-standaarden": 7.1 Van bewijs naar aanbeveling (17). Er wordt rekening gehouden met 6 factoren: de algehele kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs, de balans tussen voor- en nadelen van bepaalde interventies, de waarden en voorkeuren (o.a. die van de patiënten), de beschikbare middelen (kosten), de aanvaardbaarheid van de interventie en de haalbaarheid van de interventie.

e) Waardering courantheid

NHG hanteert een ruime zoekperiode van 1979 tot 2014. Er worden voornamelijk artikels over diarree in het algemeen gebruikt. 2 artikels gaan specifiek over giardiasis: Mank TG et al (18) en de LCI-richtlijn Giardiasis (13).

Voor de zoektocht naar recente artikels die gebruikt kunnen worden bij de eventuele adaptatie, verwijs ik naar stap d van de Duodecim richtlijn. De studie van Gotfred-Rasmussen et al en de studie van Minetti C et al worden in aanmerking genomen.

f) Waardering toepasbaarheid

De aanbevelingen van de NHG richtlijn zijn toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Wel moet rekening gehouden worden met het feit dat DNA diagnostiek (PCR) (nog) niet in elk Belgisch laboratorium beschikbaar is.

Richtlijn Infectieziektenbestrijding Vlaanderen (1)

a) Klinische vraag 1

'Het standaardonderzoek omvat de microscopische beoordeling van fecesuitstrijkjes, vaak gemaakt na toepassing van een concentratietechniek (veelal de formaline-etherconcentratie volgens Ridley en awgood).'

'Voor het opsporen van G. lamblia antigenen werden ELISA-tests ontwikkeld.'

'Tot slot zijn ook moleculair biologische technieken zoals PCR in opmars waarvan de gevoeligheid die van antigendetectiemethoden overstijgt.'

b) Klinische vraag 2

'Bij de mens kan G. lamblia een breed spectrum aan ziekteverschijnselen veroorzaken, uiteenlopend van een milde zelflimiterende ziekte tot een chronisch ziektebeeld dat maanden kan aanhouden.'

‘Bij de symptomatische patiënt staan diarreeklachten op de voorgrond; de klachten houden lang aan (meer dan zeven dagen) en gaan veelal gepaard met veel gasvorming, misselijkheid, buikkrampen en vettige stinkende ontlasting.’

‘Vaak is ook een patroon herkenbaar waarbij episoden van diarree worden afgewisseld met asymptomatische perioden.’

‘Vooral bij jonge kinderen kan een infectie met G. lamblia overgaan in een chronisch ziektebeeld met malabsorptie, diarree, gewichtsverlies en groeiachterstand.’

‘Bij circa 40% van de patiënten met klachten ontwikkelt zich een chronisch ziektebeeld met malabsorptie, steatorroe en gewichtsverlies.’

‘Tot de ongebruikelijke verschijnselen van een Giardia-infectie horen urticaria en een reactieve artritis.’

c) Waardering inhoud

In de richtlijn Infectieziektenbestrijding Vlaanderen wordt geen grade of recommendation of niveau van evidentie vermeld. Er werd gebruik gemaakt van de EBRO-methode (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling).

d) Waardering samenhang

Er is een ruime zoekperiode gebruikt, namelijk van 1975 tot 2014. Er is geen expliciete info over zoektermen of gebruikte databases. Er wordt gerefereerd in de tekst zelf. Er is geen evidentietabel beschikbaar, maar er staat wel uitleg in het draaiboek (19). Er worden geen expliciete aanbevelingen gegeven.

e) Waardering courantheid

Er worden verscheidene artikels geciteerd, de meeste zijn redelijk gedateerd. Voor de zoektocht naar recente artikels die gebruikt kunnen worden bij de eventuele adaptatie, verwijs ik naar stap d van de Duodecim richtlijn. De studie van Gotfred-Rasmussen et al en de studie van Minetti C et al worden in aanmerking genomen.

f) Waardering toepasbaarheid

De aanbevelingen zijn toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Ook hier rekening gehouden worden met het feit dat niet elk Belgisch laboratorium PCR diagnostiek voor Giardia ter beschikking heeft.

5.1.5 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

In de beslissing om de aanbevelingen al dan niet te adapteren, neem ik informatie mee uit Belgische bronnen en contacteer ik enkele klinische biologen. Ik onthoudt uit deze informatie vooral dat PCR de meest sensitieve methode is, gevolgd door antigendetectie en (eenmalig) microscopisch onderzoek. Het AML-labo doet bij een aanvraag voor onderzoek naar parasieten standaard een microscopisch onderzoek. Bij specifieke vraag naar Giardia Lamblia gebeurt tevens een antigentest. Domus Medica raadt aan om te overleggen met het labo (20). Voor meer details verwijs ik naar de matrix.

Per aanbeveling wordt er gekeken of deze aangepast/geadapteerd zal worden of niet:

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 uit de Duodecim Richtlijn (Bijlage 1)	Adapteren?	Richtlijn/EBM-informatie geselecteerd voor adaptatieproces
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.	Ja	NHG standaard, Richtlijn Infectieziektenbestrijding Vlaanderen, Domus Medica richtlijn
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.	Nee	Richtlijn Infectieziektenbestrijding Vlaanderen
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.	Ja, we zullen deze aanbeveling niet gebruiken	NHG standaard: wordt niet vermeld Richtlijn Infectiebestrijding Vlaanderen: wordt niet vermeld
Wordt niet vermeld	Ja	NHG standaard

Commentaar/toelichting:

De eerste aanbeveling wordt minimaal geadapteerd. De bedoeling is om duidelijker aan te geven hoe vaak het onderzoek juist herhaald moet worden. Volgens de NHG standaard wordt microscopisch onderzoek bij voorkeur een of meerdere keren herhaald om de gevoeligheid te verhogen (7). Domus Medica adviseert om het onderzoek tot 3 maal toe herhalen, gezien de cysten slechts intermittent worden uitgescheiden en dus niet altijd gevonden worden bij eenmalig microscopisch onderzoek (20).

Verder is er geen nieuwe informatie in de internationale richtlijnen en Belgische informatie te vinden. Er wordt wel gesproken over TFT, maar de studie die deze techniek naar voor brengt, is van onvoldoende kwaliteit. (21)

De tweede aanbeveling komt overeen met de aanbevelingen in de andere EBM-bronnen. Er wordt gekozen om deze niet te adapteren.

De aanbeveling om een endoscopie uit te voeren, wordt niet meegenomen in het adaptatieproces. Deze onderzoeksmethode wordt in België niet toegepast in de eerste lijn.

Er wordt een extra aanbeveling opgesteld in verband met PCR diagnostiek. In de Duodecim richtlijn is hierover niets terug te vinden. In de richtlijn Infectieziektenbestrijding Vlaanderen, de NHG standaard en de richtlijn van Domus Medica krijgt deze onderzoekstechniek wel een plaats in de diagnose van giardiasis. (1,7,20)

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

Aanbeveling uit de Duodecim Richtlijn (Bijlage 1)	Adapteren?	Richtlijn/EBM-informatie geselecteerd voor adaptatieproces
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	Nee	NHG standaard, Richtlijn Infectieziektenbestrijding Vlaanderen, Minetti C et al (BMJ)
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.	Nee	NHG standaard, Richtlijn Infectieziektenbestrijding Vlaanderen, Minetti C et al (BMJ)

Commentaar/toelichting:

De aanbevelingen in de verschillende richtlijnen komen overeen.

5.1.6 Nazicht door de leescommissie

Er wordt een tussentijdse controle uitgevoerd door de leescommissie van Ebpracticenet. De leescommissie adviseert een mineure adaptatie uit te voeren. Meer informatie kan gevonden worden in bijlage 3.

5.2. Adaptatiefase

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

1. Kernaanbeveling 1

- Oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim richtlijn:

'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.'

- Geadapteerde aanbeveling:

'Laat het fecesstaal microscopisch onderzoeken. Herhaal het onderzoek zo nodig tot 3 maal toe, met een interval van 2-4 dagen.'

- Bespreking:

In volgende studies is meer informatie terug te vinden die gebruikt kan worden voor de adaptatie: Minetti C et al (BMJ) (2) en Gotfred-Rasmussen et al (16). De studie van de British Medical Journal is geen studie, wel een clinical update. Er is geen vermoeden van bias. Er vond geen interventie plaats, er zijn geen resultaten, effect of respons om te beoordelen. Er wordt geadviseerd om 3 stoelgangsstalen, liefst met een interval van enkele dagen, microscopisch te laten onderzoeken. Als dit resultaat negatief is, zouden er nogmaals 3 stalen onderzocht moeten worden. Gezien de hoge arbeidsintensiviteit dat dit vereist, en aangezien de praktische bezwaren die de meeste patiënten hieromtrent zullen hebben, wordt dit in de geadapteerde aanbeveling beperkt tot 3 stalen. Zo wordt het ook aanbevolen in de NHG standaard, de Richtlijn Infectieziektenbestrijding Vlaanderen en de richtlijn van Domus Medica. (1, 7, 20)

In de studie van Gotfred-Rasmussen et al worden 4 verschillende methodes om Giardia te detecteren met elkaar vergeleken. Er is een goede beschrijving van de materialen en methoden, er is een rechtstreeks verband tussen interventie en respons. Er is geen duidelijk risico op bias, geen indirect bewijs. De studie werd gesteund door the Departments of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Institute for Clinical Medicine en Aarhus University Hospital Skejby. De studie werd niet extern gefinancierd. Er werd geen belangenvermenging vermeld.

De voordelen en nadelen worden opgesomd:

Voordelen: goedkoop, vele parasieten kunnen tegelijk opgespoord worden.

Nadelen: minder snel, arbeidsintensief (de onderzoeker moet minstens 10 min kijken), meer kans op fout-negatieven (dan bijvoorbeeld PCR), sterk afhankelijk van de onderzoeker. Het grootste nadeel is de lagere sensitiviteit ten opzichte van de andere onderzoeksmethoden (50-80% bij 1 staal, >90% bij minstens 3 stalen). De specificiteit is 100%. (2) Het resultaat wordt zeer sterk beïnvloed door de intermittente parasietenexcretie (22).

Microscopie is inderdaad niet het meest gevoelige diagnostische middel, maar het kan wel op een relatief eenvoudig en goedkope manier verscheidene parasieten aantonen. In deze masterproef wordt het niet als eerste keuze onderzoek beschouwd bij een vermoeden van giardiasis.

De aanbeveling is toepasbaar op de volledige patiëntenpopulatie. Het is een relatief goedkoop onderzoek. Het is in elk Belgisch laboratorium mogelijk, doch is sterk afhankelijk van de expertise van de onderzoeker.

- Grade of recommendation:

De weerhouden richtlijnen vermelden geen grade of recommendation. Op basis van de studies die de aanbeveling onderbouwen, de kwaliteit van het bewijs, de toepasbaarheid en de kosteneffectiviteit wordt volgende grade of recommendation voorgesteld: 1B.

2. Kernaanbeveling 2

- Oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim richtlijn:

'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.'

- Geadapteerde aanbeveling:

'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.)'

- Bespreking:

Ook hier ondersteunen Minetti C et al (BMJ) en Gotfred-Rasmussen et al de aanbeveling. (2, 16)

De voordelen en nadelen worden opgesomd:
Voordelen: sensitiever dan microscopie (85-100% bij 1 staal), specificiteit >95% (2), eenvoudig en snel.
Nadelen: kan geen andere parasieten aantonen, duurder dan eenmalig microscopisch onderzoek.

Het is toepasbaar op de volledige patiëntenpopulatie en is in elk Belgisch laboratorium beschikbaar. Het is een duurder onderzoek dan microscopie, maar dit nadeel wordt deels opgeheven door het feit dat er vaak maar 1 staal nodig is, in tegenstelling tot microscopie waarbij er soms 3 stalen nodig zijn. De werkuren van eenmalige antigenbepaling liggen lager dan die van microscopisch onderzoek dat drie keer herhaald moet worden. (22)

- Grade of recommendation: 1B

3. Kernaanbeveling 3

- Oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim richtlijn:

Wordt niet vermeld.

- Geadapteerde aanbeveling:

'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.'

- Bespreking:

Een artikel dat ook in de NHG standaard werd gebruikt, ondersteunt de geadapteerde aanbeveling: De Boer 2010 (23), alsook het artikel van Gotfred-Rasmussen et al (16).
Het artikel van De Boer et al kent geen beperkingen, de resultaten zijn consistent, er is geen indirect bewijs en geen onnauwkeurigheid. Er is geen vermoeden van publicatiebias en geen upgraders of downgraders.

De voordelen en nadelen worden opgesomd:
Voordelen: sneller en sensitiever dan conventioneel onderzoek. De sensitiviteit bedraagt 94-100%, de specificiteit 100% (2). Goede diagnostiek bij een lage ziekte- en infectie intensiteit. Wordt snel negatief na succesvolle behandeling.
Nadelen: Er wordt enkel naar specifieke micro-organismen gezocht, het is niet in alle laboratoria beschikbaar, er is geen terugbetaling.

PCR is het duurste van de drie onderzoeken en wordt niet terugbetaald. Het is niet in alle laboratoria beschikbaar en kan niet overal door een huisarts aangevraagd worden.

- Grade of recommendation: 2B

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

1. <u>Kernaanbeveling 1</u>

- Oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim richtlijn:

'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'

- Geadapteerde aanbeveling:

'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'

- Bespreking:

De aanbevelingen worden onderbouwd door de twee referenties die in de Duodecim richtlijn gebruikt worden en door Minetti C et al (BMJ) (2). Het eerste artikel is een beschrijvende studie van Rimhanen-Finne et al (14) en dateert uit 2010. Het artikel beschrijft een giardiasis epidemie die in 2007 plaatsvond in Finland toen afvalwater per ongeluk vermengd werd met drinkwater. Het tweede artikel uit 2011 van Rimhanen-Finne et al (15) is een 'registry-based' studie. Deze studie beschrijft vooral de

demografische determinanten van giardiasis (o.a. incidentie en prevalentie). Beide studies beperken zich tot de Finse populatie.
Deze studies hebben geen beperkingen, de resultaten lijken consistent (Finse populatie, meer vrouwen dan mannen, geen indirect bewijs, geen onnauwkeurigheid (grote CI), geen vermoeden van publicatiebias. Geen upgraders.

Bij deze aanbeveling kunnen geen voor- of nadelen opgesomd worden, er zijn tevens geen kosten aan verbonden. De aanbeveling is toepasbaar op de gehele Vlaamse populatie.

- Grade of recommendation: 1B

2. Kernaanbeveling 2

- Oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim richtlijn:

'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.'

- Geadapteerde aanbeveling:

'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.'

- Bespreking:

Zie bespreking kernaanbeveling 1.

- Grade of recommendation: 1B

5.3. Implementatiefase

De aanvraag voor de Ethische Commissie alsook hun goedkeuring vindt u terug in bijlage 4 en bijlage 5.

5.3.1 Peer review

Bij de peer review leggen we de geadapteerde aanbevelingen voor aan onze eigen seminariegroep. De seminaries worden begeleid door Dr. Lenie Jacobs en gaan door in Wijnegem. De groep bestaat uit 1 stagecoördinator (staco) en 12 HAIO's. Elke deelnemer ondertekent vooraf een toestemmingsformulier (bijlage 6). Op het moment van de peer review zijn 7 HAIO's en de staco aanwezig. We beginnen met een korte PowerPointpresentatie (bijlage 7). Nadien vragen we per aanbeveling of de HAIO's opmerkingen hebben over de formulering, toepasbaarheid, de haalbaarheid en of er al dan niet barrières zijn.

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

Oorspronkelijke aanbevelingen:

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

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)*

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)*

Commentaar peer review:

Aanbeveling 1:

- Zo nodig: dan stoppen als het eerste positief is? Duidelijker als je zegt dat je het moet herhalen als het negatief is. Bv. Bij negatief resultaat herhaal tot 3 maal toe. Met 'telkens' een interval
- Mogen er meer dan 4 dagen tussen zitten?
- Ondubbelzinnig
- Moet dit diarree/zachte stoelgang zijn? Diarree is per definitie niet persé zachte stoelgang

Aanbeveling 2:

- Wat is dan het eerste keuze onderzoek?
- Misschien in vermelden dat beide methodes gelijkwaardig zijn?
- Vanaf wanneer doe je deze testen? Vanaf een week diarree? (is andere klinische vraag)
- Is dit dan geen eerste keuze onderzoek, want je hebt maar 1 staal nodig?
- Hoeveel kosten deze testen voor de patiënt en de maatschappij?

Aanbeveling 3:

- Wat bedoel je met ziek zijn? Misschien 'ernstig' ziek toevoegen? Bv. Patiënten in een residentiële setting: zie aanbeveling scabiës hoe dit geformuleerd staat.
- Misschien korter verwoorden? PCR is nog niet in elk laboratorium beschikbaar. Overweeg zo nodig met het laboratorium te overleggen.
- Andere volgorde zinsbouw: Overweeg PCR onderzoek bij bepaalde patiëntengroepen (…)
- 'Voor diagnostiek' kan geschrapt worden.
- Eventueel dubbelpunt in plaats van tussen haakjes.

Conclusie:

Aan de hand van deze feedback worden er nog enkele kleine aanpassingen gedaan aan de formulering van de aanbevelingen. Bij een algemene zoektocht naar parasieten lijkt het meer aangewezen om microscopisch onderzoek aan te vragen gezien zo naar meerdere parasieten gezocht kan worden. Wanneer er echter specifiek naar Giardia Lamblia gezocht wordt, stellen wij de antigentesting voorop als voorkeursonderzoek. Denk hierbij aan kliniek die sterk verdacht is voor giardiasis, bij outbreaks van giardiasis, bij screening van hoogrisicopatiënten en bij follow-up van therapie. Redenen hiervoor zijn

de hogere sensitiviteit van het onderzoek en de onderzoekers onafhankelijkheid. Uiteraard moet in het achterhoofd gehouden worden dat deze methode enkel giardiasis kan aantonen en geen andere parasieten.

Nieuwe aanbevelingen:

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

- Giardia Lamblia kan worden aangetoond met een antigeendetectiemethode. Deze methode is gevoeliger dan microscopie en geniet onze voorkeur. *(Grade 1B)*

- Overweeg PCR onderzoek bij volgende patiëntengroepen:
    - patiënten die ernstig ziek zijn;
    - patiënten die immuungecompromitteerd zijn;
    - patiënten die persisterende klachten hebben (langer dan 10 dagen);
    - patiënten met een verhoogd besmettingsgevaar voor anderen.

  Gezien PCR diagnostiek nog niet in elk Belgisch laboratorium beschikbaar is, raden we aan om te overleggen met het laboratorium. *(Grade 2B)*

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

Oorspronkelijke aanbeveling:

1. Denk aan acute giardiasis bij het optreden van volgende symptomen (begonnen 1-3 weken na besmetting):
    - 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)*

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)*

Commentaar peer review:

Aanbeveling 1:

- zoveel weken na infectie: bv. Zoveel weken na reis naar de tropen

- incubatieperiode duurt 1 tot 3 weken, dan pas oplijsting van echte symptomen
- derde puntje: zijn de komma's 'of' of 'en'?

Aanbeveling 2:

- grammaticaal klopt het niet: denk aan volgende kenmerken: vergelijkbaar met acute vorm bv. Eerder: mildere symptomen dan bij de acute vorm
- 'zelfs' weglaten

Conclusie:

Aan de hand van deze feedback worden er nog enkele kleine aanpassingen gedaan aan de formulering van de aanbevelingen.

Nieuwe aanbevelingen:

- Denk aan acute giardiasis bij het optreden van volgende symptomen (1 tot 3 weken na de besmetting):
  - Epigastrische krampen en/of nausea;
  - Een waterachtige tot meer vaste, overvloedige, stinkende, bleke en/of drijvende stoelgang;
  - Tenesmus, vooral 's morgens en na maaltijden;
  - Opgeblazen gevoel, flatulentie, anorexie en/of gewichtsverlies. *(Grade 1B)*

- Denk aan chronische giardiasis bij volgende symptomen/kenmerken:
  - Mildere symptomen dan de acute vorm;
  - Afwisselend symptomatische en asymptomatische periodes;
  - Volgende complicaties: secundaire malabsorptie (bv. lactose-intolerantie), onvolledige villusatrofie, pancreatitis, cholangitis, groeiretardatie bij kinderen, reactieve artritis, urticaria en uveitis. *(Grade 1B)*

5.3.2 Formuleren van een praktijkconsensus

5.3.2.1 De voorbereiding

Als laatste stap van de adaptatiefase worden de aanbevelingen in de eigen opleidingspraktijk getoetst: Huisartsengroep Ter Linden in Edegem. Hier werken 8 vaste artsen en 1 HAIO. Op het moment van de presentatie zijn er 6 vaste artsen aanwezig. Elke deelnemer ondertekent vooraf een toestemmingsformulier (bijlage 6). Er wordt hen informatie rond de uitvoering en het doel van deze toetsing gegeven.

5.3.2.2 Aflijning onderwerp

Bij deze toetsing ligt de focus op de volgende aanbeveling:

'Giardia Lamblia kan worden aangetoond met een antigeendetectiemethode. Deze methode is gevoeliger dan microscopie en geniet onze voorkeur. (Grade 1B)'

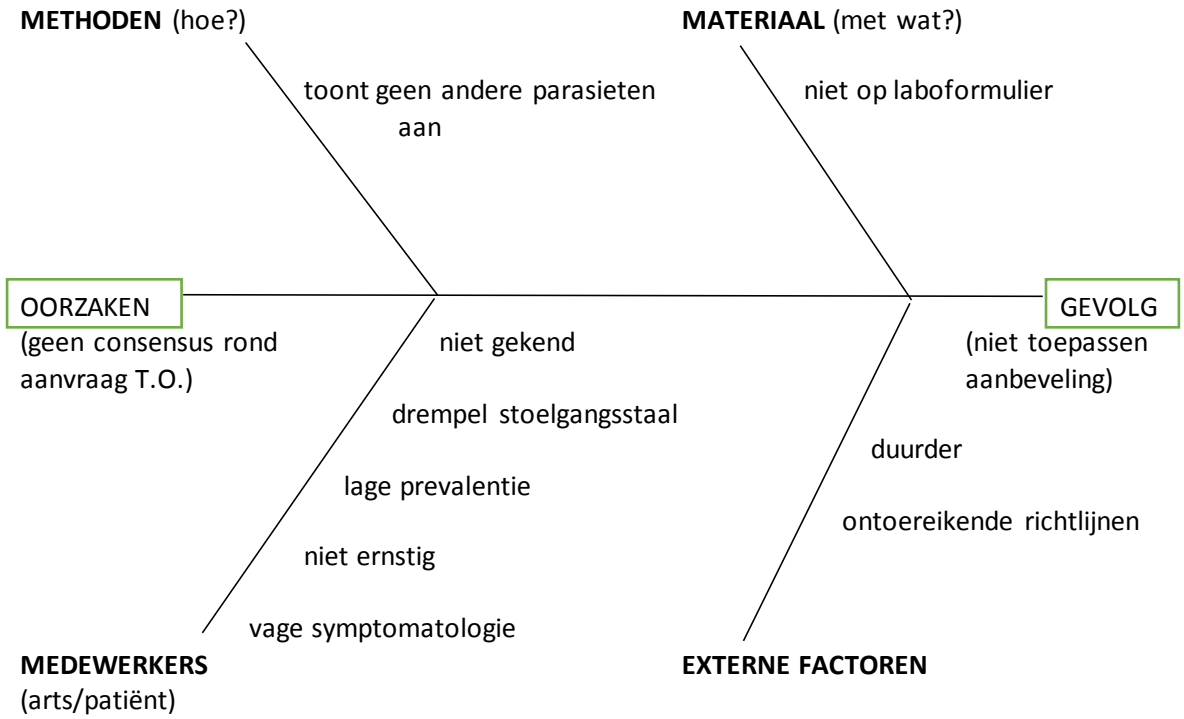
5.3.2.3 Beschrijving dagdagelijkse praktijk

Vooraleer de aanbeveling voor te lezen aan de artsen, wordt hen gevraagd hoe zij op deze moment de diagnostiek van giardiasis zouden aanpakken.

Alle artsen zouden een stoelgangsstaal microscopisch laten onderzoeken op parasieten. Enkele artsen geven aan dit tot 3 maal toe te herhalen indien het resultaat negatief is. 1 arts geeft aan om ook te kijken of er al dan niet sprake is van eosinofilie in het bloed. Geen enkele arts haalt antigentesting aan als mogelijke optie.

5.3.2.4 Analyse van het kwaliteitsprobleem/visgraatanalyse

Vervolgens wordt hen de aanbeveling meegedeeld. Samen wordt er besproken wat de mogelijke oorzaken kunnen zijn dat deze aanbeveling op deze moment niet gevolgd wordt in de praktijk. Op vier verschillende domeinen wordt er naar mogelijke barrières gezocht. Volgend visgraatmodel wordt opgesteld:



Een belangrijke factor om geen antigentest aan te vragen, is het feit dat dit geen andere parasieten aantoont. Het is een goede test om aan te vragen als je specifiek Giardia Lamblia wil opsporen, maar de test is niet breed genoeg.

Ten tweede staat deze test niet op het aanvraagformulier van het AML labo waarmee onze praktijk werkt. Als een arts dit wil aanvragen, moet dit expliciet onderaan op het formulier vermeld worden.

De meeste artsen geven toe dat ze deze test niet kennen. Giardiasis geeft eerder vage klachten en heeft bovendien een eerder lage prevalentie in België, waardoor dit meestal niet bovenaan de lijst van differentieel diagnoses staat. Ze geven aan dat het dan soms handiger is om eerst een breder onderzoek te doen waarbij naar meerdere parasieten gezocht wordt. Het is geen ernstige pathologie, waardoor het niet in de binnencirkel staat in het diagnostisch landschap van de artsen.

Voor sommige patiënten kan het een drempel zijn om een stoelgangsstaal te moeten opvangen en binnen te moeten brengen.

Externe factoren die aangehaald worden, zijn het feit dat deze test duurder is dan microscopisch onderzoek. Bovendien zijn er onvoldoende en ontoereikende richtlijnen die hieromtrent informatie of aanbevelingen geven.

5.3.2.5 Praktijkconsensus

De praktijk concludeert dat dit zeker een goede test is als je al een vermoeden hebt van giardiasis, bijvoorbeeld bij typische symptomen of als gezinsleden besmet zijn. Toch zijn ze van mening nog altijd microscopie aan te vragen om breed te blijven. Hun aanvraaggedrag zal niet veranderen, maar ze zullen wel sneller denken aan de mogelijkheid van giardiasis.

6 Discussie

6.1 Inzichten

De adaptatie van deze Duodecim richtlijn verliep in verschillende stappen. In de eerste fase, de screeningsfase, werden er klinische vragen opgesteld met betrekking tot de symptomatologie, diagnostiek en behandeling van giardiasis. Er werd gezocht naar relevante literatuur en richtlijnen. Al snel werd duidelijk dat er weinig relevante richtlijnen bestaan omtrent giardiasis. Er is dus een duidelijke nood aan goede richtlijnen, vandaar de meerwaarde van deze adaptatie.

Zoals de leescommissie ook al aanhaalde in hun feedback, hadden enkele richtlijnen vroeger in het screeningsproces uitgesloten kunnen worden. Door gebruik te maken van meer afgelijnde en concretere inclusie- en exclusiecriteria (bijvoorbeeld het publicatiejaar) hadden we voorafgaand aan het toepassen van AGREE II nog enkele richtlijnen kunnen uitsluiten. Dit had ons kostbare tijd en moeite kunnen besparen.

Na de screeningsfase volgde de adaptatiefase. In deze fase gingen we op zoek naar relevante literatuur die de aanbevelingen al dan niet konden onderbouwen. De literatuur die we vonden, was vaak relatief verouderd. Goede systematic reviews of RCT's betreffende symptomatologie of diagnostiek van giardiasis werden helaas niet gevonden. De klinische vragen die mijn collega daarentegen voor haar rekening nam, werden wel mooi beschreven in een Cochrane studie van 2012. (24)

Tot slot volgde de implementatiefase waarbij de opgestelde/aangepaste aanbevelingen getoetst werden bij het doelpubliek (artsen). Uit de peer review wordt onthouden dat sommige artsen niet op de hoogte zijn van alle mogelijke diagnostische onderzoeken. Ook wordt er vaak in eerste instantie niet gedacht aan giardiasis bij een patiënt met diarree.

6.2 Sterktes en beperkingen

6.2.1 Sterktes

Gedurende het hele adaptatieproces werden we goed begeleid. Zowel door Nicolas Delvaux, Martine Goossens en onze promotor Mieke Vermandere, als door de leescommissie. Ook de verschillende instrumenten (AGREE II, Adapte) maakten het mogelijk om op een gestructureerde manier de adaptatie te doorlopen. AGREE II is een duidelijk en gemakkelijk toepasbaar instrument om richtlijnen te beoordelen op hun kwaliteit, ook voor mensen die hier relatief weinig ervaring mee hebben.

Een van de sterke punten van deze masterproef is het feit dat de aanbevelingen ook voorgelegd werden aan artsen. De toetsing gebeurde zowel bij artsen in opleiding als bij artsen die al meerdere jaren actief zijn en enige ervaring hebben. Uit deze feedback hebben we interessante informatie verkregen die onontbeerlijk was voor de verdere adaptatie.

Richtlijnen zijn een van de belangrijkste bronnen van wetenschappelijke informatie voor huisartsen. Het grote voordeel aan richtlijnen is dat ze heel gebruiksvriendelijk zijn. De aanbevelingen zullen aangeboden worden op Ebpracticenet en kunnen zo veel artsen helpen in de verdere diagnostiek en behandeling van giardiasis.

6.2.2 Beperkingen

Wat als een van de grootste beperkingen van deze masterproef beschouwd kan worden, is de onervarenheid van de auteurs in het beoordelen en adapteren van richtlijnen. Zeker het toekennen van de GRADE of recommendation is een redelijk subjectief proces.

De onderliggende evidentie die werd gevonden was vaak gedateerd. Er werd weinig relevante up-to-date literatuur gevonden. De richtlijnen en aanbevelingen die effectief gevonden werden, hadden vaak geen GRADE toegekend gekregen. Hierdoor was het soms moeilijk te achterhalen wat de kwaliteit was van de onderliggende evidentie.

In het adaptatieproces zijn niet alle aanbevelingen van de Duodecim richtlijn behandeld. Vooral bij de peer review hadden de deelnemers ook veel interessante vragen over zaken die buiten het bestek van deze masterproef vallen. De resterende aanbevelingen zouden in de toekomst nog onder de loep genomen kunnen worden.

De relatief kleine groep waarbij de peer review werd gedaan, kan als een beperking beschouwd worden. Toch heeft deze toetsing veel nuttige en relevante feedback opgeleverd gezien de leden van de groep erg mondig waren.

De matrix waarin alle verschillende stappen genoteerd moesten worden, was niet altijd even overzichtelijk. Zeker als je hier met twee personen in moet werken.

7 Conclusie/Besluit

De Duodecim richtlijn Giardiasis werd met behulp van de ADAPTE-methode aangepast aan de huidige Belgische zorgcontext. Deze procedure is uitgebreid beschreven in de bijhorende gestandaardiseerde matrix en in deze masterproef. Mits goedkeuring van de leescommissie zal deze geadapteerde richtlijn beschikbaar gesteld worden op Ebpracticenet.

Er kan geconcludeerd worden dat alle drie de diagnostische onderzoeken belangrijk zijn en blijven voor de diagnostiek van giardiasis. Enerzijds kan microscopie niet aan de kant geschoven worden, gezien met deze techniek meerdere parasieten aangetoond kunnen worden. Microscopisch onderzoek is echter vaak onvoldoende sensitief, zeker bij onderzoek op één staal. Antigentesting is daarentegen sensitiever dan microscopie, maar spoort maar 1 parasiet op. Beide onderzoeken kunnen elkaar voorlopig dus niet vervangen. Bij een specifieke zoektocht naar Giardia Lamblia (en dus geen andere parasieten), zien wij een voordeel voor de antigentesting. PCR onderzoek is een relatief nieuw fenomeen in de diagnostiek van giardiasis. Het is goed mogelijk dat dit in de toekomst meer uitgewerkt zal worden en meer wijdverspreid beschikbaar zal zijn voor de diagnostiek van giardiasis. Voorlopig speelt dit in de huisartsenpraktijk nog een beperkte rol.

De symptomatologie van giardiasis is al langer uitgedokterd. Er is een uitgebreid spectrum aan klachten en symptomen dat bij deze parasitaire infectie kan passen. Het blijft een uitdaging om bij een van deze klachten te denken aan Giardia Lamblia. Ook moet men zich bewust zijn van de mogelijke (ernstige) gevolgen op lange termijn.

8 Dankwoord

Graag zou ik nog een woord van dank willen richten aan mijn collega HAIO en goede vriendin Janiek Brulmans. De namiddagen die we samen doorbrachten om aan onze thesis te werken maakten het hele proces toch een stuk aangenamer en amusanter. Tevens een woord van dank aan onze promotor, Dr. Mieke Vermandere, mijn beide praktijkopleiders, Dr. Hadewijch De Clerck en Dr. Katelijne Baetens, de leden van de seminariegroep en de collega's van huisartsengroep Ter Linden voor hun medewerking en feedback.

9 Referenties

1. Agentschap Zorg en Gezondheid. Richtlijn infectiebestrijding Vlaanderen: Giardiasis. Vlaanderen: Agentschap Zorg en Gezondheid; 2016
2. Minetti C, Chalmers RM, Beeching NJ, Probert C, Lamden K. Giardiasis. BMJ. 2016 Oct 27;355:i5369
3. Draaiboek Infectieziekten CLB. Evidence based leidraad voor professionelen. juli 2010 – versie 0.1. https://www.vwvj.be/sites/default/files/infectieziekten/infectieziekten_-_standaard/draaiboek_infectieziekten_clb_2010_v_17_april_2017_-_met_logo_en_koppel_384_pp1303.pdf
4. Nicolas Delvaux, Stijn Van de Velde, Hilde Philips, Paul Van Royen, Jan Vanschoenbeek, Martine Goossens. Adaptatie Duodecim Richtlijnen. Versie 5, oktober 2016
5. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009
6. The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0.
7. 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
8. World Health Organization. Foodborne disease outbreaks : guidelines for investigation and control. Geneva: World Health Organization; 2008
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. RIVM. LCI-richtlijn Giardiasis (2008). http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Giardiasis.
14. Rimhanen-Finne R, Hänninen ML, Vuento R, Laine J, Jokiranta TS, Snellman M, Pitkänen T, Miettinen I, Kuusi M. Contaminated water caused the first outbreak of giardiasis in Finland, 2007: a descriptive study. Scand J Infect Dis. 2010 Aug;42(8):613-9
15. Rimhanen-Finne R, Sakari Jokiranta T, Virtanen MJ, Kuusi M. Giardia and Cryptosporidium infection in Finland: a registry-based study of their demographic determinants. APMIS. 2011 Nov;119(11):735-40
16. Gotfred-Rasmussen H, Lund M, Enemark H L, Erlandsen M, Petersen E. Comparison of sensitivity and specificity of 4 methods for detection of Giardia duodenalis in feces:

immunofluorescence and PCR are superior to microscopy of concentrated iodine-stained samples. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 84 (2016) 187–190
17. Nederlands Huisartsen Genootschap. Ontwikkelen van NHG-Standaarden Handleiding. Versie 2.0. Utrecht: Bohn Stafleu van Loghum; 2015
18. Mank TG, Zaat JO. Diagnostic advantages and therapeutic options for giardiasis. Expert Opin Investig Drugs 2001;10:1513-9
19. Draaiboek Uitbraken van gastro-enteritis en voedselvergiftigingen. November 2008. Laatste aanvulling juni 2014. https://lci.rivm.nl/sites/default/files/2017-07/Draaiboek%20Uitbraken%20van%20gastro-enteritis%20en%20voedselvergiftigingen.pdf
20. Leysen P, Avonts M, Cloetens H, Delvaux N, Koeck P, Saegeman V, Verstraete A en Michels J. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen - Deel 2. Huisarts Nu 2012;41:S1-S12.
21. van Gool, T., Weijts, R., Lommerse, E. et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2003) 22: 284.
22. Dana Van Kerkhoven. Parasitologisch onderzoek op feces: nut van giardia- (en cryptosporidium-) antigeenbepaling. Critically Appraised Topic. 24-05-2005
23. De Boer RF, Ott A, Kesztyus B, Kooistra-Smid AM. Improved detection of five major gastrointestinal pathogens by use of a molecular screening approach. J Clin Microbiol 2010;48:4140-6
24. Granados CE, Reveiz L, Uribe LG, Criollo CP. Drugs for treating giardiasis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD007787. DOI: 10.1002/14651858.CD007787.pub

10 Bijlagen

10. 1 Oorspronkelijke Duodecimrichtlijn

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.

10.2 Zoektermen NHG

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 metaanal*[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 metaanalysis[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])))

10.3 Feedback leescommissie

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 kracht)
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 geêxcludeerd worden
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		

* met voldoende bedoelen we dat het zoek- en selectietraject voldoende transparant werd weergegeven zodat een derde partij het kan reproduceren, en nagaan welke keuzes er werden gemaakt?

10.4 Aanvraag ethische commissie

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	Date: Click here to enter a date.	Version:
Sponsor	Name: KU Leuven Address: Oude Markt 13, 3000 Leuven	
	Name: Mieke Vermandere	
	Telephone: +32 16 37 72 81 of +32 16 37 66 21	

Principal	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 patiënten met diarree wijzen op giardiasis? Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een primo-infectie door giardia? Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt 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 adaptatie van een Duodecimrichtlijn heeft als doel om richtlijnen te bekomen die door huisartsen in België gebruikt kunnen worden. Dit gebeurt in verschillende stappen. In de vorige fase werden de aanbevelingen aangepast aan de Belgische zorgcontext door middel van een literatuuronderzoek. De bestaande Duodecimaanbevelingen werden behouden of aangepast en kregen een GRADE of recommendation. In de huidige implementatiefase worden de aanbevelingen 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 en te toetsen bij huisartsen en huisartsen in opleiding of deze haalbaar en toepasbaar zijn.

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.

De opgestelde aanbevelingen worden getoetst en geïmplementeerd in de huisartssetting. Dit doen we aan de hand van een peer review bij huisartsen in opleiding in onze seminariegroep gevolgd door een discussie. De aanbevelingen worden waar nodig aangepast en vervolgens getoetst in onze eigen huisartsenpraktijk. Dit gebeurt met behulp van casuïstiek waarop het visgraatmodel wordt toegepast.

3.5 Study Flowchart

	Screen visit	Teleph. contact	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 PowerPointpresentatie van de nieuwe geformuleerde aanbevelingen zal er hierover een discussie gevoerd worden met open feedbackvragen of deze al dan niet toepasbaar zijn in de huisartsenpraktijk.

Aan de hand van deze feedback passen we onze aanbevelingen zo nodig aan. Vervolgens stellen we elk in onze eigen opleidingspraktijk een (fictieve) casus voor, met behulp van een visgraatmodel wordt deze dan geanalyseerd. Na deze stap worden de aanbevelingen voor een laatste keer aangepast.

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 particpants. Encoded data are personal data and not anonymous data.*

Anonieme data.

De gekregen informatie zal tijdens het seminarie genoteerd worden in een verslag waar we achteraf beroep op kunnen doen. Bij de implementatie in de opleidingspraktijk zullen we de discussie opnemen. Deze opnames worden enkel gebruikt om achteraf een verslag van te maken en om onze aanbevelingen finaal aan te passen. Vooraf zullen alle deelnemers een informed consent ondertekenen.

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. 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 werden 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)

Huisartsenpraktijken: 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.

De gekregen informatie zal tijdens het seminarie genoteerd worden in een verslag waar we achteraf beroep op kunnen doen. Bij de implementatie in de opleidingspraktijk zullen we de discussie opnemen. Deze opnames worden enkel gebruikt om achteraf een verslag van te maken en om onze aanbevelingen finaal aan te passen. Vooraf zullen alle deelnemers een informed consent ondertekenen.

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

10. 5 Goedkeuring ethische commissie

KU LEUVEN

UZ LEUVEN

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

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 Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek (OBC) heeft in delegatie van het Ethisch Comité voor Onderzoek van de Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven (EC) het vermeld protocol onderzocht en besproken op haar vergadering van 22-12-2017.

De Commissie heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy.

De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. Ze verleent dan ook een gunstig advies over deze studie.

Dit gunstig advies van de Commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor dus zelf verantwoordelijk. Bovendien dient u er over te waken dat uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.

U wordt eraan herinnerd dat bij klinische studies iedere door u waargenomen ernstige verwikkeling onmiddellijk zowel aan de opdrachtgever (desgevallend de producent) als aan het Ethisch Comité moet worden gemeld, ook al is het oorzakelijke verband met de studie onduidelijk.

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 een amendement voor advies voor te leggen aan de commissie die eerder uw dossier goedkeurde.

Met vriendelijke groet,
Prof. Pascal Borry
Voorzitter Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek KU Leuven

---

Aandachtspunten (indien van toepassing)

Het Ethisch Comité wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiëntgegevens bij contact met de patiënt en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten. Het EC verwijst naar de richtlijnen van ICH/GCP hierover op de website, en benadrukt dat een GCP-opleiding van elke hoofdonderzoeker verwacht wordt. Het EC verwijst tevens naar de Belgische wetgeving (Wet van 8/12/1992 ter bescherming van de persoonlijke levenssfeer en Wet van 22/8/2002 betreffende de rechten van de patiënt).

Bij gebruik van elektronisch medische gegevens is een formeel akkoord van de dienstraad vereist. De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten.

Onderzoek op embryo's in vitro valt onder de wet van 11 mei 2003. Voor dergelijk onderzoek is er naast een positief advies van het Ethisch Comité ook een goedkeuring van de Federale Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's in vitro noodzakelijk vooraleer dit onderzoeksproject kan doorgaan.

Vooraleer u dierexperimenten mag opstarten is een goedkeuring vereist van de Ethische Commissie Dierproeven (ECD). U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie voor het onderdeel met dierproeven en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen.

Onderzoek op humane cadavers vereist een goedkeuring van het Ethisch Comité voor Zorg en Begeleiding. U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen.

Over de commissie

De Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek is een subcommissie van het Ethisch Comité voor onderzoek van de Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven. De Commissie bevestigt dat, in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

10.6 Toestemmingsformulier implementatiefase

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: _____

_____

Contactadres: _____

_____

Handtekening

10. 7 PowerPoint presentatie peer review

KU LEUVEN

Adaptatie Duodecimrichtlijn: Giardiasis

Promotor: Mieke Vermandere

Janiek Bruimans
Sofie De Ferm

09/01/2018

Overzicht Adaptatieproces

- Screeningsfase
- Adaptatiefase
- Implementatiefase

Fase 1: Screeningsfase

- Duodecimrichtlijn 'Giardiasis'
- Opstellen klinische vragen
  1) Met behulp van welke (technische) onderzoeken stel je de diagnose van giardiasis bij een patiënt met diarree in de eerste lijn?
  2) Welke kenmerken/symptomen bij patiënten met diarree wijzen op giardiasis?
  3) Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een primo-infectie door giardia?
  4) Wat is de medicamenteuze behandeling voor een patiënt met een recidiverende infectie door giardia?
- Zoeken naar relevante richtlijnen en Belgische EBM publicaties
- Screen gevonden richtlijnen mbv AGREE II

Fase 1: Screeningsfase

- Weerhouden richtlijnen:
  - NHG Standaard: Acute Diarree
  - Richtlijn infectieziektenbestrijding Vlaanderen: Giardiasis

Fase 2: Adaptatiefase

- Formuleren van kernaanbeveling(en) per klinische vraag
- Toekennen van een GRADE
  - Kwaliteit van het bewijs
  - Graad van aanbeveling

Fase 3: Implementatiefase

- Peer review
  - Presentatie van aanbevelingen voorleggen aan groep van gebruikers
- Formuleren van praktijkconsensus
  - Toetsing in de eigen praktijk
  - Visgraatmodel

Peer Review

7

KU LEUVEN

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

8

KU LEUVEN

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?

9

KU LEUVEN

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

10

KU LEUVEN

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)*

11

KU LEUVEN

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)*

12

KU LEUVEN

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