Reizigersdiarree- Adaptatie van een Duodecim richtlijn

Flip Van de Plas, Universiteit Antwerpen

Promotor: Professor Fons Van Gompel, Tropisch Instituut Antwerpen

Co-promotoren: Professor Paul Van Royen, Universiteit Antwerpen

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

A. Abstract:

Achtergrond: In de eerste lijn worden artsen vaak geconfronteerd met vragen over reizen en medicatie. Deze vragen beperken zich niet alleen tot vragen rond vaccinaties. Meer en meer patiënten willen voorbereid zijn op mogelijke infecties en komen naar de huisarts met specifieke vragen rond therapie en preventie. Een veelvoorkomende vraag is: welke maatregelen er genomen kunnen worden om gastro-intestinale infecties te voorkomen en welke therapie ter plaatse opgestart kan worden. Uit deze en andere vragen is de richtlijn rond Reizigersdiarree ontstaan. Deze richtlijn werd opgesteld via een adaptatie van de Finse Duodecim-richtlijn "Acute Diarrhoeal disease in a traveller". De richtlijn omvat aanbevelingen in het kader van gastro-intestinale infecties bij reizigers: welke preventieve maatregelen genomen kunnen worden, welke therapie nuttig is en wanneer opvolging nodig is.

Methode: Er wordt gewerkt met een draaiboek van EBMPracticeNet, specifiek opgesteld ter adaptatie van Duodecim richtlijnen. Allereerst werden klinische vragen opgesteld in een PICO-formaat. Vervolgens werd gezocht naar relevante richtlijnen met volgende Mesh termen: diarrhea, travel, travel medicine, General practice, general practicioners, Preventive medicine, nutrition, profylaxis. Er werd gezocht in verschillende relevante databases: GIN, NICE, Tripdatabase, Guideline.gov, Minerva, BCFI, Riziv, FOD volksgezondheid, KCE, HGR-CSS, Farmaka. De relevante richtlijnen werden door 2 onafhankelijke reviewers geëvalueerd met behulp van het AGREE II instrument, vervolgens ook qua inhoud en courantheid, samenhang en toepasbaarheid- en dit in vergelijking met de duodecim richtlijn. Nadien worden de geadapteerde aanbevelingen voorgelegd aan twee LOKgroepen.

Resultaat: Uit het onderzoek bleek dat de duodecim richtlijn ronde reizigersdiarree zeker toepasbaar is binnen België. Ze werd door 2 onafhankelijke onderzoekers geëvalueerd op basis van AGREE II instrument. Ze scoorde in deze fase 73/161 en 86/161. Uit deze screening blijkt dat er voornamelijk een gebrek aan methodologie en gebruikte evidentie is. Daarna werd ze tijdens de Peer Review fase voorgelegd aan artsen werkzaam in de eerste lijn. Uit de feedback van deze artsen blijkt da richtlijn duidelijk en overzichtelijk is. Ze geeft antwoorden op de belangrijkste klinische vragen. Ze is op maat van de eerste lijn. Er zijn geen onmiddellijke financiële of organisatorische barrières. Aan de hand van de resultaten uit de screeningsfase en Peer review fase. Besluiten we de kernboodschappen van de Duodecim rond preventie en therapie van reizigersdiarree te behouden. Dit beleid is gebaseerd op het voorkomen van complicaties en hospitalisaties. Antibiotica wordt met de nodige voorzichtigheid behandeld. Antibiotica heeft zeker een plaats binnen de behandeling maar wordt niet aangeraden binnen het kader van preventie. In het symptomatisch beleid gebeurd een kleine adaptatie we verlagen de maximale dagdosis van loperamide van 16mg naar 8mg.

B. Inleiding

In deze master na master thesis bespreek ik de Duodecim Richtlijn: “Acute Diarrhoeal disease in a traveller”. Meer en meer patiënten komen met vragen rond reizen en ziek worden. Patiënten willen graag weten hoe ze kunnen voorkomen om tijdens hun reis ziek te worden. En indien er toch ziekte optreedt hoe ze snel en efficiënt zichzelf kunnen behandelen. Infectieuze diarree is de meest voorkomende ziekte bij reizigers. 8-20% van de reizigers wordt getroffen [1]. Als huisarts in opleiding wordt ik vaak geconfronteerd met deze problematiek en ik stelde vast dat mijn kennis rond dit thema enkele hiaten bevatte. Ik besefte dat er zeker nood is aan goede evidence based informatie rond deze pathologie. En deze informatie moet snel en eenvoudig gevonden kunnen worden. Binnen Vlaanderen bestaat er veel goede informatie rond deze problematiek. De meest gekende richtlijn is deze van het Tropisch Instituut. Een zeer volledige en gebruiksvriendelijke richtlijn gesteund op zeer veel expertise. Met de aankoop van de Duodecim richtlijnen wil het RIZIV meer evidence based richtlijnen beschikbaar maken voor de eerste lijn. Dit onderzoek sprak me onmiddellijk aan. Binnen de eerste lijn proberen we zoveel mogelijk de erkende richtlijnen te volgen. Maar rond het thema reizigersdiarree bestaat er momenteel geen evidence based richtlijn. Ik wilde graag dit onderwerp op een zeer methodologische manier adapteren. Het grote struikelblok rond dit thema is het vinden van goede evidentie. Binnen reizigersgeneeskunde is het niet eenvoudig om grootschalige onderzoeken te doen. Er zijn zeer veel verschillende type reizen en reizigers. Om binnen deze populatie tot goede onderbouwde aanbevelingen te komen wordt er vaak gesteund op expertise. Wij proberen aan de hand van de bestaande richtlijnen en de meest recente literatuur een wetenschappelijk onderbouwde aanbeveling tot stand te brengen. Het uiteindelijke doel van deze thesis is de duodecim richtlijn rond reizigersdiarree te scoren en te adapteren tot een richtlijn die bruikbaar is voor Belgische huisartsen . Het uiteindelijk product kan dan beschikbaar gemaakt worden op EBM practice net, zodat ze door elke huisarts makkelijk kan worden gevonden.

C. Methode

Het scoren en het adapteren van een Duodecim richtlijn verloopt heel systematisch, volgens het draaiboek van EBMPracticeNet. Dit draaiboek volgt een 10-stappenplan . beginnend met de screeningsfase, en eindigend bij de beoordeling door de leescommissie. Naast deze grondige handleiding bestaat er een matrix instrument. Dit instrument bestaat uit een excel bestand waarin het resultaat van elke fase kan samengevat worden.

1. Screeningsfase

In fase 1 werd bepaald welk onderwerp we wilden uitwerken. De huidige Duodecim databank bestaat uit een 1000tal richtlijnen. Uit die verzameling kiest EBMpractice net een aantal richtlijnen waarvoor herziening nodig is. Per 2 Haio’s kan je 1 of meerdere onderwerpen kiezen. Wij kozen voor de onderwerpen: “Acute Diarrhoeal disease in a traveller” en “Malaria”.

Deze fase wordt dan verder onderverdeeld in 5 stappen:

- Definiëren van de scope van de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd worden en bepalen van de PIPOH-elementen

- Ondernemen van een systematische zoektocht naar de relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM- informatie,
- Screenen van de gevonden informatie
- Waarderen van gevonden richtlijnen
- Beslissen of de aanbeveling dient te worden geadapteerd.

1.1 Definiëren van klinische vragen

Na de keuze van het onderwerp werden de relevante thema's binnen deze richtlijn geselecteerd. Wij kozen voor de preventie en de behandeling van reizigersdiarree . Op basis van deze richtlijn werden relevante klinische vragen opgesteld. Er werden in-en exclusie criteria opgesteld om het zoeken van literatuur te vereenvoudigen. Vervolgens werden deze elementen vertaald naar een PIPOH:

- Patient: definiëren van de patiëntenpopulatie
- Intervention: over welke interventie (of diagnostische test) gaat de klinische vraag
- Professionals: welke doelgroep van professionals
- Outcomes: welke resultaten beoogt men op niveau van patiënt, systeem of gezondheidszorg
- Healthcare Setting: binnen welke setting

Op die manier konden ze vergeleken worden met de bestaande richtlijnen. Toegepast op [mijn] ons onderwerp ziet het er zo uit:

Klinische vraag 1: Welk advies geef je om reizigersdiarree te voorkomen bij volwassen patiënten en kinderen in de huisartspraktijk?

PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Volwassen patiënt, kinderen	
Interventions	Preventieve maatregelen	Medicatie
Professionals	Huisarts	
Outcomes	Voorkomen van reizigersdiarree	
Healtcare Setting	1e lijn, Huisartspraktijk / Travel clinic	

Klinische vraag 2: Welk advies geef je om reizigers diarree te behandelen bij volwassen patiënten en kinderen in de huisartspraktijk?

PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Volwassen patiënt, kinderen	
Interventions	Behandeling (medicamenteus, niet-medicamenteus)	
Professionals	Huisarts	
Outcomes	Duur diarree beperken, Voorkomen hospitalisaties	
Healtcare Setting	1e lijn, Huisartspraktijk / Travel clinic	

1.2 Systematische zoektocht naar relevante literatuur

Na het opstellen van de klinische vragen en de bijhorende PIPOH's gingen we op zoek in de bestaande literatuur. Eerst stelden we geschikte Mesh termen op om te gebruiken in de verschillende databases: diarrhea, travel, travel medicine, General practice, general practicioners, Preventivemedicine, nutrition,profylaxis.

We gebruiken ook een aantal opgestelde inclusie criteria om de zoektocht gerichter te laten verlopen:

- Toepasbaar in de eerste lijn
- Publicaties niet ouder dan 10 jaar
- Gepubliceerd in erkende tijdschriften/ opgesteld door officiële organisaties
- Engels of Nederlands
- Publicatietype: Richtlijn of Guideline/meta-analyse/Consensus documenten van lokale referentiecentra

We startten onze zoektocht in de GIN database. Deze omvat 93 organisaties gesitueerd in 46 landen. Verder werd ons aangeraden om te zoeken in andere internationale databases: NICE, Tripdatabase, Guideline.gov. Alsook in de Belgische zoekbanken: Minerva, BCFI, Riziv, FOD volksgezondheid, KCE, HGR-CSS, Farmaka.

In totaal werden er 5 internationale en 2 nationale richtlijnen geselecteerd voor verdere screening

De resultaten van deze zoektocht werden verzameld in de matrix.

Organisatie	Land	Publicatie-jaar	Periode waarin naar literatuur werd gezocht
National Institute for Health and care Excellence	Verenigd Koninkrijk	2013	18/02/2014
Cochrane Collaberation		2000	18/02/2014
BCFI: Folia	België	2007	18/02/2014
ITG: Medasso	Belgie	2014	18/02/2014
CDC	USA	2014	18/02/2014
AAFP	USA	2005	18/02/2014
WHO: ITH	USA	2012	18/02/2014

1.3 Screenen gevonden literatuur

In stap 3 screenden we de gevonden richtlijnen of ze antwoord gaven op de vooropgestelde klinische vragen en op basis van de eerder opgestelde in- en exclusie criteria. Ik vond 7 relevante richtlijnen maar op basis van publicatie data en kwaliteit van de richtlijnen besloot ik er maar 4 mee te nemen naar de volgende stap. De kwaliteit van de gevonden richtlijnen werd kort getest door de richtlijn te toetsen aan 3 vragen van het AGREE II instrument:

- Er zijn systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal?
- De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs zijn beschreven?
- Conflicterende belangen van leden van de richtlijnwerkgroep zijn vastgelegd en besproken?

Mijn uiteindelijke richtlijnen werden:

- Diarrhoea: Prevention and advice for travellers, Nice –CKS, 2013 [2]
- Travellers ' diarrhea, CDC, 2014 [3]
- Travellers' diarrhoea, WHO, 2012 [4]
- Reizigers diarree (Medasso Chapter 4), ITG, 2014 [5]

1.4 Waarderen van de geselecteerde richtlijnen

1.4.1 Scoren van de richtlijnen a.d.h.v. AGREE II

De richtlijnen werden door mezelf en mijn thesispartner onafhankelijk van elkaar gescreend aan de hand het AGREE II instrument [6]. Het AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) Instrument werd ontwikkeld om de kwaliteit van richtlijnen te bevorderen. Met dit instrument kunnen we de methodologie en transparantie van de richtlijnontwikkeling beoordelen. Het bestaat uit 23 kritische vragen gespreid over 6 domeinen:

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

De resultaten werden gearchiveerd in de matrix. Bij afwijkende scores kon er op basis van consensus tussen mezelf en mijn mede auteur aanpassingen worden gemaakt.

Duodecim: Acute diarrhoeal disease in a traveller

De update van 2014 is een zeer duidelijke richtlijn. Ze is eenvoudig toe te passen in de praktijk. De schema's over therapie zijn verdwenen. De verschillende risicogroepen worden dit keer wel behandeld. Alsook de risicofactoren die bij de therapie horen. Toch scoort deze richtlijn lager dan de voorgaande. Wegens het gebrek aan evidence en methodologie.

Nice –CKS: Diarrhoea: Prevention and advice for travellers

De NICE richtlijn werd door beide beoordeelaars zeer hoog gescoord. De methodologie wordt uitgebreid besproken: de gebruikte Mesh termen en databanken worden vermeld. Het betreft een duidelijke, overzichtelijke richtlijn die eenvoudig kan worden toegepast in de eerste lijn. De gebruikte evidentie wordt duidelijk vermeld, maar er wordt geen algemene graad van evidentie gegeven (bv. GRADE). De conflicterende belangen worden niet expliciet besproken. Maar omdat deze richtlijn uitgaat van een overheidsinstelling kunnen we wel uitgaan van een zekere graad van onafhankelijkheid.

CDC: Travellers ' diarrhea

De CDC Richtlijn werd eerder laag gescoord voornamelijk door het gebrek aan evidentie.. De literatuur wordt wel vermeld maar het is niet duidelijk hoe en waar ze werd toegepast. Doelstellingen en kernvragen zijn ook niet terug te vinden. De methodologie wordt ook nergens besproken. De toepasbaarheid is matig. Er is geen duidelijk advies in behandeling terug te vinden. Deze richtlijn werd niet meegenomen naar de volgende fase

WHO: Travellers' diarrhoea

De WHO richtlijn is hernieuwd in 2014. Deze richtlijn geeft veel betere informatie dan de initieel door ons gescreende richtlijn. Maar opnieuw ontbreekt in deze richtlijn de evidentie. Er wordt wel veel verwezen naar klinisch studies maar nergens kan je een link naar deze studies terugvinden. Er is wel een beperkt aantal referenties beschikbaar maar er wordt niet aangeduid waar en hoe deze zijn gebruikt in de richtlijn. Het is wel een zeer duidelijke richtlijn. Alle informatie voor de 1^{e} lijn is voorhanden. In dit geval is er ook een behandeling specifiek voor kinderen bijgevoegd. Ik zou de richtlijn nu hoger scoren maar het gebrek aan duidelijke evidentie maakt het toch onmogelijk om deze richtlijn mee te nemen naar de volgende fase.

ITG: Reizigersdiarree

De ITG richtlijn werd door beide beoordeelaars goed gescoord. Het is een zeer volledige richtlijn. Met duidelijke schema’s in kader van behandeling. Het is de beste Belgische richtlijn. Zowel voor de huisarts als voor de reiziger zelf is ze makkelijk in gebruik. Het is een richtlijn opgesteld met de jarenlange ervaring van experts, waardoor het een belangrijk document is. Maar zoals bij vele

richtlijnen is er ook hier geen bespreking van methodologie of evidentie. Hierdoor scoort de richtlijn met AGREE II lager dan de inhoudelijke waarde. We komen tot de consensus om deze richtlijn toch mee te nemen naar de volgende fase omdat ze zoveel goede informatie bevat.

Na deze fase hield ik 2 relevante richtlijnen over. De NICE richtlijn en de ITG richtlijn. Deze richtlijnen werden onderworpen aan grondige screening.

1.4.2. Inventarisatie van de inhoud van de gevonden richtlijnen

Na het screenen werden de verschillende richtlijnen opgelijst in de matrix. Hier werd voor elke klinische vraag de onderliggende evidentie en de gegeven graad van aanbeveling genoteerd. Dit vormde de basis van de eventuele discussie rond de klinische relevantie van de verschillende richtlijnen. Op dit punt bekeken we ook de bewijskracht van de richtlijn. De gebruikte literatuur, de methode waarop ze werd gezocht/toegepast, wat voor studies gebruikt werden. Idealiter werd er een GRADE [7, 8] gebruikt om de bewijskracht alsook de graad van aanbeveling toe te lichten. In vele gevallen werd er echter een eigen methode gebruikte. We gingen op zoek naar de gebruikte methode en we noteerden in de matrix het toegewezen niveau van bewijskracht.

De 2 gevonden richtlijnen werden geïnventariseerd in het matrix instrument. De aanbevelingen werden per klinische vraag beoordeeld op evidentie. Op het einde van deze fase werd een GRADE toegekend aan de aanbeveling. We merken op dat zeer weinig richtlijnen een graad van evidentie toekennen. Ook de Duodecim richtlijn heeft nergens een duidelijke GRADE.

1.4.2 Waardering van de aanbeveling op courantheid, samenhang en toepassing

Zelfs goede richtlijnen zijn snel gedateerd. Daarom werd in deze fase vooral gekeken naar de bronnen van de verschillende richtlijnen en hun respectievelijke publicatiedatum. Als deze verouderd waren, zochten we in de recente literatuur naar nieuwe informatie. Daarna werd er gekeken of deze nieuwe onderzoeken invloed hadden op onze richtlijnen. Op basis hiervan kon de richtlijn alsnog uitgesloten worden.

1.4.3 Waardering van de richtlijn op samenhang

De waardering op samenhang wordt onderverdeeld in 3 stappen. Eerst keken we na naar de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag. Daarna werd geëvalueerd of de gebruikte evidentie voldoende samenhangt met de interpretatie van de auteurs. Uiteindelijk keken we of de aanbeveling voldoende overeen komt met de interpretatie van de evidentie.

1.4.4 Waardering van de aanbeveling op toepasbaarheid

Hier keken we vooral naar de doelgroep en de patiënten populatie. Is de richtlijn geschikt voor de 1e lijn? Is de richtlijn gericht op specifieke populatie? We keken of de richtlijnen tegemoet komen aan de verwachtingen van arts en patiënt. Daarnaast werd ook gekeken of de richtlijn toepasbaar is in de Belgische context: is er de nodige expertise, organisatie van de praktijk, ondersteuning voorhanden…?

1.4.5 Toepassing op gevonden richtlijnen

Duodecim: Acute diarrhoeal disease in a traveller

De laatste update dateert van juni 2014. Ze wordt regelmatig gereviseerd. Maar er wordt niet vermeld hoe deze evaluatie gebeurd en op basis van welke evidentie de aanbeveling wordt aangepast. De aanbevelingen lopen gelijk met de laatste literatuur.

De richtlijn geeft een duidelijk antwoord op de klinische vragen. In deze laatste update werd ook aandacht besteed aan de verschillende risicopatiënten, een waardevolle aanvulling. De risicofactoren verbonden aan de therapie worden ditmaal wel besproken.

De zoekstrategie en methodologie wordt niet besproken. Waardoor ze lager scoort op de AGREE II. De evidentie wordt zeer beperkt aangebracht. De conflicterende belangen worden nergens besproken. Omdat deze richtlijnen van een overheidsinstelling uitgaat kunnen we wel uitgaan van een zekere graad van onafhankelijkheid.

De richtlijn is toepasbaar in de Belgische context. Ze is opgesteld in een land met een vergelijkbare populatie door een erkend instituut. Ze is zeer overzichtelijk en makkelijk in gebruik

Nice –CKS: Diarrhoea: Prevention and advice for travellers

De laatst beschikbare update dateert van mei 2013. De richtlijn wordt op zeer regelmatige basis onderworpen aan revisie. Elke Update wordt ook volledig besproken: welke nieuwe literatuur werd gevonden, welke nieuwe studies werden gebruikt. Dit wordt allemaal zeer overzichtelijk genoteerd en kan makkelijk worden teruggevonden. We vonden in de huidige literatuur geen grote discrepanties met de aanbevelingen uit deze richtlijn.

Deze richtlijn geeft uitgebreid antwoord op beide klinische vragen. Het is een zeer gebruiksvriendelijke richtlijn met volledige informatie over behandeling en preventie. Zowel de medicamenteuze als niet-medicamenteuze maatregelen worden besproken. Ook de verschillende risicogroepen: zwangere patiënten, kinderen en mensen met vooraf bestaande aandoeningen komen aan bod.

De zoekstrategie wordt grondig besproken. De gebruikte databanken en MESH termen en in welke periode gezocht werd, wordt vermeld.
Bij elke aanbeveling wordt de gebruikte literatuur vermeld. De relevante studies worden ook besproken. Er is een duidelijke samenhang tussen de gevonden evidentie en het uiteindelijke product.

De richtlijn is zeker toepasbaar binnen de Belgische context. Ze richt zich duidelijk op de eerste lijn. Ze is ook gericht ook een vergelijkbare patiëntenpopulatie: een reiziger, ervaren of niet, die zich wil voorbereiden op mogelijke infecties tijdens het reizen.

ITG: Reizigersdiarree

De laatst beschikbare update dateert van 2014. Deze richtlijn wordt continu opgevolgd en verbeterd door experts. Enkel wordt nergens vermeld waarop deze veranderingen zijn gebaseerd. Als we de nieuwste literatuur bekijken zien we geen afwijkingen met het advies van het ITG.

Deze richtlijn geeft zeer volledige informatie aan arts en patiënt. Beide klinische vragen worden uitgebreid toegelicht. De informatie is duidelijk en overzichtelijk. De preventieve maatregelen en verschillende therapieën worden grondig besproken. De kernboodschappen worden belicht door het vetgedrukte lettertype. Aanvullend is er een flow chart in verband met zelfbehandeling op maat gemaakt van de reiziger.

De zoekstrategie of totstandkoming van de richtlijn wordt wel nergens besproken omdat deze richtlijn meer op basis van expertopinie wordt opgesteld.

Deze richtlijn is bedoeld voor onze patiënten populatie. Ze wordt al jaren gebruikt in de eerste lijn en wordt door de meeste huisartsen als eerste bron gebruikt. Ze wordt regelmatig herschreven op basis van nieuwe literatuur, feedback van de eerste lijn en expertopinie. Ze is eenvoudig in gebruik voor zowel arts als patiënt.

1.5 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptie

Op basis van alle evaluaties wordt nu besloten of de aanbevelingen van de Duodecim richtlijn al dan niet moeten geadapteerd worden. Indien adaptatie nodig is, wordt ook bepaald welke richtlijnen en/of aanbevelingen verder zullen gebruikt worden in het adaptatieproces.

Mijn eerste klinische vraag (Welk advies geef je om reizigersdiarree te voorkomen bij volwassen patiënten en kinderen in de huisartspraktijk?) wordt in de drie richtlijnen goed besproken. Ze komen tot gelijkaardige aanbevelingen. Ik vind de NICE en ITG richtlijn uitgebreider zowel in medicamenteuze als niet-medicamenteuze preventie. De aanbevelingen van de Duodecim worden in de NICE richtlijn zeer slecht onderbouwd. Maar de kernboodschap blijft dezelfde, waardoor ik van mening ben dat we het advies in verband met preventie kunnen houden.

Mijn tweede klinische vraag (Welk advies geef je om reizigers diarree te behandelen bij volwassen patiënten en kinderen in de huisartspraktijk?) wordt grondig besproken in de Duodecim richtlijn. Ze kiest ook voor een voorzichtig antibiotisch beleid. Een duidelijk schema zoals bij de ITG richtlijn zou wel een grote meerwaarde vormen. De symptomatische behandeling is vergelijkbaar met de 2 andere. De ITG richtlijn is nog voorzichtiger met gebruik van loperamide wat ik een zeer terechte houding vind. Maar in de meest recente literatuur vinden we de aanbeveling van Duodecim zeer vaak terug. De richtlijn is zeker niet zo goed onderbouwd als de NICE richtlijn. Maar ze komt tot dezelfde conclusies. Ik denk dat deze aanbeveling een goed basis vormt. Ze zou hier en daar verbeterd kunnen worden maar de aanbeveling volgt de meest recente literatuur en komt qua kernboodschap grotendeels overeen met de expertopinie van het ITG.

1.6 Nazicht door leescommissie

Alle gegevens verzameld in het matrix instrument werden voorgelegd aan de leescommissie van EBM practice net. De algemene opinie was zeer positief. Onze literatuur zoektocht en evaluatie van de verschillende richtlijnen werd goedgekeurd en we kregen de toestemming om adaptatie voorstellen te maken.

2. Adaptatie

In deze fase vertrekken we van de oorspronkelijke richtlijn van de Duodecim. We bekijken de aanbevelingen en vergelijken deze met de adviezen van de weerhouden aanbevelingen. Bij duidelijke overeenkomsten met de Duodecim moet er geen adaptie gebeuren en kan de oorspronkelijke tekst behouden worden. Bij grote discrepanties doen we aanbevelingen om de tekst aan te passen op basis van onze resultaten. Een aanbeveling krijgt dan tevens een GRADE toegekend. GRADE is een methode om op een overzichtelijke wijze met een uniforme codering een inzicht te krijgen over de sterkte van de aanbeveling alsook de kwaliteit van de achterliggende evidentie.

Klinische vraag: Welk advies geef je om reizigersdiarree te voorkomen bij volwassen patiënten en kinderen in de huisartspraktijk?

Goede handhygiëne en zoveel mogelijk vermijden van verdachte voedingswaren zijn de belangrijkste preventieve maatregelen

De eerste aanbeveling in functie van preventie heb ik binnen de duodecim onderverdeeld in 4 kernpunten: Hygiënische maatregelen, voeding en drinken, antibiotica en probiotica. Deze 4 punten werden zeer slecht onderbouwd in de richtlijn. De adviezen over Hygiëne en voeding/drank advies zijn in de drie richtlijnen bijna identiek. [9-14] Deze adviezen worden wereldwijd meegegeven met de patiënt. Het zijn good practice points. Het krijgt een GRADE 1C.

Over het gebruik van probiotica binnen het kader van preventie zijn de 3 richtlijnen het eens. Er bestaat zeer weinig evidentie rond en is daarom niet geadviseerd. [7, 9, 15] Binnen de Duodecim richtlijn wordt verwezen naar studie met GRADE 1B. Deze GRADE wordt meegenomen.

In de Duodecim richtlijn wordt antibiotica profylaxe afgeraden. Dit vinden we terug in de andere richtlijnen en willen we ook als advies behouden. De NICE richtlijn verwijst hier naar de laatste update van WHO: International Travel en Health. [16] Deze organisatie wordt ook door het ITG vaak als bron gebruikt. De Duodecim richtlijn geeft wel geen verdere informatie over studies of bestaande evidentie. Er wordt gekozen voor een GRADE 1C.

Binnen de Duodecim richtlijn wordt enkel bij het gebruik van preventieve probiotica een Cochrane studie vermeld. [17] Waardoor de toegewezen GRADE laag is. Ik geef binnen de Duodecim de eerste 3 aanbevelingen een graad 1C en de aanbeveling rond probiotica een GRADE 1B. Dit gebrek aan onderbouwde evidentie ondervinden de andere bestaande richtlijnen ook. Rond reizigersgeneeskunde is er weinig evidentie beschikbaar.

Klinische vraag 2 : Welk advies geef je om reizigers diarree te behandelen bij volwassen patiënten en kinderen in de huisartspraktijk?

Vochttoediening en rust zijn de hoekstenen van de behandeling

Antibiotica is aangewezen bij ernstige symptomen en bij patiënten die door een voorafbestaande aandoening meer kans maken op complicaties

De tweede aanbeveling wordt onderverdeeld in de niet-medicamenteuze behandeling, de symptomatische behandeling en de behandeling met antibiotica.

De duodecim richtlijn is goed in zowel medicamenteus als niet-medicamenteus beleid. Op vlak van niet-medicamenteuze maatregelen zitten de 3 richtlijnen op dezelfde lijn. Het belangrijkste aspect blijft het op peil houden van het lichaamsvocht. Beginnend met de toediening van water en zo nodig toediening van ORS. Binnen NICE wordt hier opnieuw verwezen naar de richtlijnen opgesteld door de WHO. [16]

Op vlak van medicamenteus beleid zijn er verschillen de richtlijnen. De ITG en de NICE richtlijn springen voorzichtiger om met het gebruik van loperamide met een maximum dosis van 4 capsules per dag (8 mg). De Duodecim gaan naar hogere maximale dagdosissen: 16mg. Na overleg met onze promotoren zou ik adviseren om de dagdosis laag te houden en de ITG en NICE richlijn te volgen. Dit om de nadelige bijwerkingen (vnl. obstipatie) tegen te gaan. Dit vinden we ook terug in de recente literatuur. [14, 18]

De nodige voorzichtigheid wordt aangewend bij het gebruik van antibiotica binnen de duodecim richtlijn. Dit zien we ook terugkomen in de andere richtlijnen. Er wordt ook geadviseerd om azitrhomcyine te gebruiken in geval van reizen in Zuidoost-Azië, gezien de hoge resistentie die men daar vindt tov ciproxine. [10, 14, 19, 20] De ITG richtlijn beschikt wel over een duidelijk stroomschema over zelfbehandeling. (zie Bijlage 1) Dit zou zeker een waardevolle aanvulling kunnen zijn binnen de Duodecim richtlijn.

Over het gebruik van probiotica zijn de 3 richtlijnen het eens. Er bestaat zeer weinig evidentie rond en is daarom niet geadviseerd. [7, 9, 15] In de Duodecimrichtlijn wordt verwezen naar een

De andere bestaande richtlijnen gaan wel dieper in op de zwangere patiënt. Ik zou daarom adviseren om een richtlijn rond zwangerschap en reizigersdiarree op te nemen in EBM practice net. Omdat deze patiënten toch een verhoogde waakzaamheid vereisen. Er bestaan al adviezen in recente literatuur en vanuit de WHO. [21]

Ik zou voor mijn 2e klinische vraag de Duodecim richtlijn volgen in vochtbeleid. Rond dit onderwerp is er duidelijk consensus binnen de 3 richtlijnen. Er bestaat weinig evidentie rond maar wordt wereldwijd geadviseerd. Ik geef deze aanbeveling een GRADE 1C.

Binnen de symptomatische behandeling is er geen volledige consensus. De Duodecim aanbeveling rond loperamide wijkt af van het advies van de ITG en NICE richtlijn. Ik adviseer in dit geval om de voorzichtige aanpak van de twee richtlijnen te volgen en de dagdosis van 8mg loperamide niet overschrijden. Deze aanbeveling is niet duidelijk onderbouwd binnen de Duodecim. De NICE heeft wel een duidelijk onderbouwd advies. Ik geef deze aanbeveling GRADE 1C.

De aanbeveling rond antibiotica is in de drie richtlijnen zeer gelijk lopende. De ITG richtlijn is nog vollediger en duidelijker. En de NICE richtlijn is meer onderbouwd. Maar ze komen allen tot dezelfde conclusie. Antibiotica kan gebruikt worden in bepaalde omstandigheden met de nodige voorzichtigheid. Een aanvullend stroomschema zoals bij de ITG richtlijn zou hier zeker een meerwaarde zijn. Wederom wordt er weinig evidentie aangehaald binnen de Duodecim richtlijn waardoor de toegekende GRADE 1C wordt.

3. Implementatie Fase

3.1 Peer Review

In deze fase leggen we onze richtlijn voor aan een groep gebruikers. Deze presentaties gingen door in februari en maart 2015 , met ondersteuning van een Powerpoint presentatie. We vroegen vooraf aan de deelnemers enkele vragen te beantwoorden om de voorkennis in te schatten. (zie bijlage 2) Daarna stelden we onze richtlijn voor en testten we de kennis nogmaals door middel van casuïstiek. We verzamelden de opmerkingen van 2 groepen huisartsen tijdens 2 verschillende LOK's. En we leggen onze richtlijn voor aan een groep HAIO's tijdens een seminarie. Aan de hand van feedbackformulieren verzamelen we de meningen van deze gebruikers.

3.1.1 Verslag Seminariegroep Hoboken

In deze groep testten we de kennis door middel van een aantal basis vragen over preventie en behandeling van reizigersdiarree en malaria. Dit deden we tijdens een discussie voor de presentatie. We merkten op dat er al een goede basis kennis aanwezig is bij deze groep HAIO's. Unaniem gaven ze de ITG richtlijn aan als vaste bron tijdens een reizigersconsult. Ze bevestigden wel dat er ruimte is voor een praktische korte richtlijn op bv. EBMpracticenet.

We stellen na afloop van onze presentatie 4 verschillende vragen. Tijdens deze discussie noteert één van ons de antwoorden terwijl de andere modereert.

- Zijn de richtlijnen nuttig binnen de eerste lijn?

De algemene feedback is dat beide richtlijnen zeker nuttig zijn binnen de 1e lijn. De materie is al zeer goed gekend onder de artsen. Ze weten ook waar ze goede informatie kunnen vinden. De meest gekende site/richtlijn is deze van het ITG. Een zeer nuttig document dat ook vaak wordt meegegeven met de patiënt. Het lijkt deze artsen goed dat de informatie op een korte en gestructureerde manier wordt opgesteld met links naar de gekende informatie zoals dat nu al gebeurt met verschillende andere richtlijnen op EBMpracticenet.

- Is de aanbeveling makkelijk toe te passen/haalbaar?

De informatie die we brengen is niet nieuw voor de artsen. Ze weten al zeer goed wat zeker belangrijk is tijdens een reizigersconsult. Maar ze vinden het interessant dat deze informatie makkelijker te vinden zal zijn via EBMpractice.net. Hierdoor kunnen ze snel de kernpunten van een reizigersconsult overlopen en bij uitbreiding de informatie van het ITG meegeven aan de patiënt.

De verschillende stroomschema's en de tabellen maken het makkelijk om snel te beslissen welke therapie gestart moet worden of welk onderzoek moet uitgevoerd worden. Hierbij is de commentaar dat de informatie op het ITG soms zeer uitgebreid is waardoor je als arts niet altijd snel je antwoord vindt. In onze richtlijnen proberen we kort en duidelijke de aanpak van een reizigersinfectie te brengen.

Tijdens onze voorstelling vermeldden we ook de vragenlijst van het ITG. (zie bijlage 3) Een document dat de patiënt voor het consult kan invullen. Deze lijst bevat vragen rond: manier/duur van reizen, vaccinaties, voorbestaande aandoeningen…

De feedback van de artsen is dat de vragenlijst een handige tool is maar enkel als hij voordien door de patiënt wordt ingevuld. Hoe we die lijst efficiënt bij de patiënt krijgen, moeten we nog uitwerken.

Ons initieel voorstel is om een tekst uit te hangen in de wachtzaal of te screenen op een monitor:

Reizen is prachtig… Maar niet zonder gevaar.

Gaat u op reis? Bespreek dit met uw huisarts!

Voor vaccinaties, advies ter preventie van infecties en bespreking van andere potentiele risico's.

Plan tijdig een consult reisgeneeskunde en vul de vragenlijst uit brochure 'Gezond op Reis' tevoren in. Deze kunt u aanvragen bij het onthaal.

Kijk ook alvast eens op www.reisgeneeskunde.be.

Wees wijs, ga beschermd op reis!



Hiermee hopen we de patiënten sneller tot bij de huisarts te krijgen. En tegelijkertijd hopen we het consult efficiënter te laten lopen door de patiënt al een deel van het werk te laten doen.

- Welke barrières zijn er om de aanbeveling in de praktijk te implementeren?

Een belangrijke barrière blijft het op tijd starten van een reisconsult. Vaak komt de patiënt een week tot enkele dagen voor vertrek naar de arts. Ideaal zou een termijn van 3 maanden zijn. Deze termijn zullen we toevoegen aan onze affiche.

- Wat zijn faciliterende factoren of randvoorwaarden voor implementatie?

De richtlijnen op zich zijn overzichtelijk en makkelijk te hanteren volgens deze groep. De voorwaarde voor gebruik is dat ze makkelijk kunnen worden teruggevonden tijdens een consult. Een link op EBMpractice.net lijkt de beste en handigste manier om snel deze informatie tot bij de huisarts te krijgen.

De materie is al zeer goed gekend bij de meesten. Ze vinden het goed dat dit stuk geneeskunde werd opgefrist en de richtlijnen komen voor een groot stuk overeen met hun huidige werkwijze. Ze voelen zich vooral bevestigd in hun huidige werking. Met deze richtlijnen hebben ze vooral een extra geheugensteun en een kapstok om een gestructureerd consult op te bouwen.

3.1.2 Lok Vergadering Kontich

Deze Lok bestond uit 8 huisartsen. We startten deze LOK met het uitdelen van de feedbackformulieren. Hierop werden vooraf enkele vragen ingevuld om de kennis van de huisartsen te peilen. De andere vragen waren bedoeld om onze richtlijnen te scoren op praktische haalbaarheid en nut binnen de eerste lijn.

De presentatie werd goed onthaald. Uit de feedback konden we afleiden dat de huisartsen al een uitgebreide kennis hebben van de verschillende onderwerpen. Het gaat bij de meeste vooral om een opfrissing van de materie. De richtlijnen worden hoog gescoord op vlak van nut binnen de eerste lijn. De huisartsen vinden dat er zeker een plaats is voor deze richtlijnen op voorwaarde dat ze makkelijk te vinden zijn.

De vragen lijst werd zeer handig bevonden. Maar de patiënt moet deze wel vooraf hebben ingevuld. Geen enkele arts had de gewoonte om de patiënt dit voorbereidend werk te laten doen. Wij probeerden deze manier van werken toch aan te moedigen om een reisconsult vlotter te laten

verlopen. Een oplossing zou kunnen zijn om een affiche op te hangen in de wachtzaal of om de secretaresse mee in te schakelen. Zij kan de vragenlijst mee geven als ze hoort dat de patiënt komt in het kader van reizen.

Het grote struikelblok blijft de organisatie van een reizigersconsult. Er is tijd nodig om aan goede reizigers geneeskunde te doen en die tijd is niet altijd voorhanden. We stelden voor om de materie over twee tot drie consulten te spreiden. Hiermee gaan de meeste artsen akkoord maar enkele vinden het toch moeilijk om de patiënt mee te krijgen in dat verhaal.

De tweede barrière is de timing. In de ideale situatie komt de patiënt enkele maanden voor vertrek bij de huisarts om zijn reis te bespreken. Dit is vaak niet het geval. Vele patiënten komen zeer laat om advies vragen tot zelfs enkele dagen voor vertrek. Wederom zou een affiche in de wachtruimte hier een oplossing kunnen bieden.

In het algemeen was deze groep artsen zeer enthousiast over onze richtlijnen. Ze zien zeker het nut van richtlijnen rond reizigersdiarree en malaria binnen de eerste lijn. De belangrijkste barrières blijven het organiseren van de consultaties qua timing en tijd per consult.

3.1.3 Lok vergadering Antwerpen

Deze groep artsen bestond uit 10 deelnemers. De deelnemers vulden voor de start van de presentatie de voorbereidende vragen in. Hieruit bleek opnieuw dat er een zeer grondige basis kennis bestaat onder de artsen. Uit de scores bleken onze richtlijnen zeer nuttig en toepasbaar binnen de eerste lijn.

De barrières die deze artsen vast stelden waren ook grotendeels dezelfde. Vooral het tijdsprobleem kwam naar voren. Om een volledig reisconsult uit te voeren is er meer dan 1 consultatie nodig. Toch wordt vaak geprobeerd om alles in één sessie af te ronden. We raadden onze collega's aan om bv. aan de hand van de vaccins toch meerdere consulten uit trekken voor deze problematiek. De meeste patiënten moeten terug komen voor een herhalingsvaccin. Deze momenten kunnen worden aangewend om andere aspecten van de reisgeneeskunde te bespreken.

De artsen wijzen ook op het gebrek aan kennis bij de patiënt. Het klopt dat veel patiënten enkel advies komen vragen over bv. vaccins en geen idee hebben van de andere gezondheidsrisico's zoals bv. malaria. Dit probleem proberen we op te vangen door posters in de wachtruimte waarop duidelijk staat dat bij reizen een tijdig consult is aangewezen.

In deze groep was er ook een discussie rond het gebruik van imodium. De meeste huisartsen zijn zeer voorzichtig geworden rond het gebruik van imodium. Ze vinden een maximum dagdosis van 16mg te hoog. Ikzelf en onze promotoren gingen akkoord met deze kritiek. We stelden voor om de maximum dagdosis te adapteren in de uiteindelijke richtlijn. In de nieuwste reviews wordt gesproken over een maximale dagdosis van 8mg. [1]

De faciliterende voorwaarden zijn de beschikbaarheid van de richtlijn via het internet. De richtlijn moet makkelijk te vinden zijn. EBM practice net is volgens deze groep zeker een geschikte plaats.

De vragenlijst van het ITG werd handig bevonden. Maar enkel als de patiënt deze vooraf heeft ingevuld zodat hij enkel overlopen dient te worden. Onze voorstellen rond dit probleem werden hierboven al besproken.

D. Voorstel Adaptie

Welk advies geef je om reizigers diarree te voorkomen bij volwassen patiënten en kinderen in de huisartspraktijk?

i. Het is sterk aanbevolen om tijdens het reizen preventieve maatregelen te nemen qua hand- en voedingshygiëne: [21]
    1. Reinig handen goed met zeep/ontsmettingsmiddel alvorens het aanraken/eten van voedsel.
    2. Raak gedeeld eten niet aan wanneer je diarree hebt.

ii. Hou rekening met veilig voedsel: GRADE 1C
    1. Brood en graan producten
    2. Vers fruit geschild door jezelf
    3. Vers gemaakte vis/vlees gerechten en soepen, grondig gekookt en warm geserveerd.
    4. Gekookte of grondig opgewarmde groenten, warm geserveerd
    5. Water/frisdrank in verzegelde flessen, best koolzuurhoudend
    6. Gedesinfecteerd water niet in verzegelde flessen (gekookt en gefilterd)

iii. Hou rekening met onveilig voedsel: GRADE 1C
    1. Voedsel verkrijgbaar op straat
    2. Salades met mayonnaise of voedsel met eieren erin verwerkt
    3. Onvoldoende gekookt vlees/vis of andere zeedieren, koud of lauw geserveerd
    4. Koud vlees
    5. Fruit en groenten die niet gewassen of gepeld kunnen worden
    6. Koude desserten
    7. Onverpakte melk, room, roomijs, boter, roomkaas
    8. Kraanwater en ijsblokjes

iv. Anitbiotica GRADE 1C
    1. Profylactische Antibiotica worden niet algemeen aangeraden
    2. Reizigers in speciale omstandigheden: Immuun gecompromitteerde patiënten, ernstige cardiale problematiek of een voorgeschiedenis

van reactieve artritis, kunnen bij het verschijnen van symptomen starten met antibiotica.

v. Probiotica [17] GRADE 1B
    1. Hebben een zeer laag profylactisch effect.

Welk advies geef je om reizigers diarree te behandelen bij volwassen patiënten en kinderen in de huisartspraktijk?

1. Vochttoediening: GRADE 1C
    a. Vocht verloren door: braken, diarree, koorts, zweten, moet vervangen worden. Verschillende liters per dag in een heet klimaat.
    b. Thee, flessen water, verdunt fruitsap, melk. Zo nodig moet ORS (oral rehydration solution) gestart worden.
    c. Vochttoediening is extra belangrijk bij kinderen en ouderen, omdat deze groepen meer vatbaar zijn voor dehydratatie.

2. Symptomatische behandeling: GRADE 1C
    a. Loperamide:
        i. Niet langer dan enkele dagen
        ii. Niet bij kinderen onder de 12 jaar
        iii. Volwassenen: start met 4mg gevolgd door 2mg na elke losse stoelgang. Maximum dosis 8mg. [1]
        iv. Voorzichtig voor constipatie ook na totale dosis van 6 mg
        v. Niet bij patiënten met koorts of bloederige diarree (mogelijk een invasieve bacterie) kan schadelijk zijn

    b. Probiotica: GRADE 1C
        i. Bv. Lactobacillus GG en Saccharomyces Boulardii
        ii. Zeer weinig evidentie rond hun werkzaamheid bij reizigersdiarree
        iii. Geen actieve kool tabletten: kunnen de absorptie van andere geneesmiddelen voorkomen

    c. Antibiotica: GRADE 1C
        i. Niet routinematig te gebruiken
        ii. Shigella moet altijd behandeld worden omdat de effectieve dosis laag is en de graad van besmetting hoog
        iii. Indicaties: Hoge koorts, bloederige diarree, (uitgezonderd EHEC infectie), ernstig ziektebeeld

iv. Indicatie: Indien de diarree een voorbestaand ziektebeeld kan verergeren (IBD, immuum gecompromitteerde patiënt, ernstig cardiaal ziektebeeld, voorgeschiedenis van reactieve artitis)
v. Zo mogelijk moet het resultaat van een stoelgangsstaal worden afgewacht
vi. Campylobacter wordt behandeld met azithromycine

d. Schema's:
    i. Eerste keus: Ciprofloxacine 500mg 2 maal per dag. Behandelingsduur: 3 tot 5 dagen. Indien voorbestaand ziektebeeld, langere periode behandelen.
    ii. Bij ziekte in Zuid-Oost Azië: Azitrhomycine 500mg 1 maal per dag 3 dagen. Campylobacter is veel voorkomend in deze regio en resitentie tov cirpofloxacine is hoog.
    iii. Zwangere vrouwen: Ceftriaxone of een macrolide
    iv. Bij hospitalisatie wordt ceftriaxone gegeven
    v. Bij mild ziektebeeld, vermijd antibiotica.
    vi. Ongewenste effecten: diarree op basis van antibiotica, creëren van verhoogde resistentie bij bacteriën, de resistente bacteriën blijven aanwezig, het evenwicht van de intestinale bacteriën kan jarenlang verstoord blijven, risico op diarree veroorzaakt door clostridium difficile overgroei

E. Discussie

In dit onderzoek hebben we met een kritische blik gekeken naar de richtlijnen rond reizigersdiarree. Dit hebben we gedaan aan de hand van 10 stappen. Het hele proces volgde een zeer gestructureerd parcours. We begonnen met een zoektocht binnen de meest recente literatuur. We selecteerden aan de hand van 3 kernvragen de richtlijnen die nadien met het AGREE II instrument werden geëvalueerd. Na het toekennen van een score werd overlegd welke aanbevelingen geschikt waren als bron voor adaptatie. We Kozen uiteindelijk voor de richtlijn van het ITG en de NICE richtlijn. Dit hele proces werd gespreid over 2 jaar. Alle resultaten werden genoteerd in het matrix instrument. Dit was een nieuwe oefening voor mij. Elke nieuwe stap moest zeer zorgvuldig en gedetailleerd door ons beschreven worden. Waardoor het soms aanvoelt als een zeer moeizaam proces. Maar ik besef nu hoe waardevol deze methode is. Het grootste struikelblok binnen de meeste richtlijnen is het gebrek aan methodologie, binnen deze thesis hebben we dat proces nauwgezet beschreven.

Uit onze eerste zoektocht werd al snel duidelijk dat er veel goede informatie beschikbaar is rond de problematiek. De meest gekende in België blijft de richtlijn reizigersdiarree van het ITG. Een zeer

handige en volledige richtlijn op maat van artsen binnen de eerste lijn. Deze richtlijn steunt zoals we al eerder vermeldden op de kennis en expertise van het ITG. Ze geeft weinig informatie over de zoekmethode of evidentie. Een knelpunt dat we veel zien terug komen binnen de bestaande richtlijnen. Ook de Duodecim richtlijn is in dit opzicht zeer beperkt. Hierdoor moeten we ondanks de zeer goede inhoud deze richtlijnen lager scoren. De NICE richtlijn staat op dit vlak veel verder. De methodiek binnen deze richtlijn wordt zeer gedetailleerd beschreven. Elke gebruikte studie wordt vermeld. En bij elke aanbeveling wordt gezegd waarom deze gekozen is en op welke evidentie die keuze steunt. Daarom scoort deze richtlijn hoger dan de 2 voorgaande.

Met onze studie hebben we geprobeerd de aanbevelingen te evalueren aan de hand van enkele kernpunten: toepasbaarheid in de Belgische context, de gebruikte methode om tot de richtlijn te komen en de gebruikte evidentie. De drie richtlijnen scoorden goed op toepasbaarheid. Dit merkten we duidelijk tijdens de peer review fase. De huisartsen vonden de richtlijnen duidelijk en eenvoudig in gebruik. Ze zagen zeker een plaats voor onze aanbevelingen op EBMpractice net.

Op vlak van methode en evidentie scoorde enkel de NICE richtlijn goed. De 2 andere richtlijnen komen tot dezelfde conclusies, maar het is niet duidelijk weergegeven hoe ze tot deze aanbevelingen komen. De NICE richtlijn doet dit wel zeer consequent. We namen deze factoren mee naar onze uiteindelijke keuze aangaande de adaptie van de Duodecim richtlijn.

Hoewel er een duidelijk gebrek is aan methodiek en evidentie zijn de aanbevelingen van de Duodecim richtlijn vergelijkbaar met de meer wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen. Ze zijn duidelijk en makkelijk toe te passen binnen onze gezondheidszorgcontext. We besluiten daarom om een minimale adaptie te doen. Het gebruik van loperamide mag voorzichtiger. Een stroomschema in functie van de noodbehandeling zou een goed aanvulling zijn. En er is ook ruimte voor aanvullende informatie rond de zwangere patiënt. Maar dit zou eventueel in een aparte richtlijn kunnen worden behandeld.

F. Conclusie

In dit onderzoek evalueerden we de Duodecim richtlijn: Acute diarrhoeal disease in a traveller. We vergeleken de aanbevelingen van deze richtlijn met de bestaande richtlijnen rond reizigersdiarree. De meest wetenschappelijk onderbouwde richtlijn is deze uitgebracht door NICE: The National Institute for Health Care Excellence uit het Verenigd Koninkrijk. De richtlijn genaamd: Diarrhoea – Prevention and Advice for travellers, werd laatst herzien in mei 2013. Deze richtlijn vermeld het volledige proces waarmee ze is opgesteld. Zowel de zoekmethode als de evidentie worden uitgebreid besproken. Daarnaast geeft ze zeer overzichtelijke informatie over preventie en behandeling op maat van de eerste lijn.

De meest praktische en volledige richtlijn binnen België is deze van het ITG: Het Instituut voor Tropische Geneeskunde. Deze richtlijn steunt op de ervaring van de experts werkzaam in het instituut. De zoekmethode en gebruikte evidentie worden niet vermeld waardoor deze richtlijn lager scoorde dan de NICE richtlijn. Maar inhoudelijk is deze richtlijn het meest volledig. Daarenboven

voorziet ze een overzichtelijk stroomschema met betrekking op behandeling en voorziet ze documentatie materiaal voor de patiënt zelf. (ITG brochure: Gezond op reis.)

We hebben de aanbevelingen rond preventie en therapie van beide richtlijnen naast de duodecim adviezen gelegd. Uit deze vergelijking leiden we af dat de 3 richtlijnen tot dezelfde basis adviezen komen. De Duodecim richtlijn is duidelijk minder uitgebreid. Maar de essentie is dezelfde als deze in de NICE en ITG richtlijnen. Ondanks het gebrek aan evidentie in de Duodecim richtlijn, vinden we ze zeker bruikbaar binnen het EBM-practice net. Omdat ze kort en krachtig dezelfde boodschap geeft als de meer onderbouwde en meer uitgebreide richtlijnen. Het lijkt ons wel aangeraden om via deze korte Duodecim richtlijn te verwijzen naar verdere nuttige informatie, zoals een link naar de infobrochure van het ITG: Gezond op Reis.

Buiten een beperkte adaptie in verband met loperamide behouden we de oorspronkelijke kernboodschappen van Duodecim richtlijn. Een stroomschema in fucntie van denoodbehandeling zou een meerwaarde zijn. Er is ook ruimte voor aanvullende informatie rond de zwangere patiënt. Maar dit zou eventueel in een aparte richtlijn kunnen worden behandeld. We hopen dat met de nodige feedback vanuit de eerste lijn en het tropisch instituut deze richtlijn nog verder uitgewerkt kan worden.

G. Referenties

1. Steffen, R., D.R. Hill, and H.L. DuPont, *Traveler's diarrhea: a clinical review.* JAMA, 2015. **313**(1): p. 71-80.
2. NICE, *Diarrhoea: Prevention and advice for travellers.* NICE Guideline, May 2013.
3. Connor, B.A., *Travelers' Diarrhea.* CDC, Yellow Book, 2014.
4. WHO, *Travellers' diarrhoea.* International health and travel, 2012.
5. ITG, *Reizigersdiarree.* Medasso, 2014.
6. Collaboration, A., *Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project.* Qual Saf Health Care, Feb 2003.
7. Guyatt, G.H., et al., *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations.* BMJ, 2008. **336**(7650): p. 924-6.
8. Canfield, S.E. and P. Dahm, *Rating the quality of evidence and the strength of recommendations using GRADE.* World journal of urology, 2011. **29**(3): p. 311-7.
9. Castelli, F., et al., *Prevention and treatment of traveler's diarrhea. Focus on antimicrobial agents.* Digestion, 2006. **73 Suppl 1**: p. 109-18.
10. Hill, D.R., et al., *The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America.* Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2006. **43**(12): p. 1499-539.
11. DuPont, H.L., *Systematic review: prevention of travellers' diarrhoea.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2008. **27**(9): p. 741-51.
12. Ang, J.Y. and A. Mathur, *Traveler's diarrhea: updates for pediatricians.* Pediatric annals, 2008. **37**(12): p. 814-20.
13. DuPont, H.L., *Systematic review: the epidemiology and clinical features of travellers' diarrhoea.* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2009. **30**(3): p. 187-96.
14. Steffen, R., D.R. Hill, and H.L. DuPont, *JAMA patient page. Traveler's diarrhea.* JAMA, 2015. **313**(1): p. 108.
15. Ericsson, C.D., *Nonantimicrobial agents in the prevention and treatment of traveler's diarrhea.* Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2005. **41 Suppl 8**: p. S557-63.
16. WHO, *International travel and health: situation as on 1 January 2009. World Health Organization.* 2012.
17. Allen, S.J., et al., *Probiotics for treating acute infectious diarrhoea.* The Cochrane database of systematic reviews, 2010(11): p. CD003048.
18. Pharmacotherapeutica, F., *Aanpak van acute diarree.* Folia Pharmacotherapeutica Augustus 2005.
19. Ruiz, J., et al., *In vitro antimicrobial activity of rifaximin against enteropathogens causing traveler's diarrhea.* Diagnostic microbiology and infectious disease, 2007. **59**(4): p. 473-5.
20. Hakanen, A., et al., *Fluoroquinolone resistance in Campylobacter jejuni isolates in travelers returning to Finland: association of ciprofloxacin resistance to travel destination.* Emerging infectious diseases, 2003. **9**(2): p. 267-70.
21. Hill, D.R. and E.T. Ryan, *Management of travellers' diarrhoea.* BMJ, 2008. **337**: p. a1746.

H. Bijlagen

Bijlage 1: Originiele Duodecim richtlijn

Acute diarrhoeal disease in a traveller

EBM Guidelines

4.6.2014 • Completely updated

Anu Kantele

- Essentials
- Traveller's diarrhoea
- Clinical presentation
- Diagnosis
- Treatment
- Follow-up
- Prevention against traveller's diarrhoea
- Vaccines in the prevention of traveller's diarrhoea
- Related resources

Essentials

- The causative agent of acute diarrhoeal disease contracted in the industrialised countries is usually a virus, sometimes also *Clostridium difficile* in patients who have used antimicrobials.
- The causative agent of diarrhoea in a traveller (traveller's diarrhoea) returning from a country with poor hygiene levels is usually bacteria, more rarely a virus or parasite. More than one bacterial pathogen is detected in about one third of travellers.

Traveller's diarrhoea

Aetiology and epidemiology

- Definition: more frequent passage than is normal for the individual of loose or liquid stools within a 24 hour period (WHO)
- The source of contamination is in most cases faecally-contaminated food or drink.
- Risk areas for traveller's diarrhoea
    - Significant risk: South Asia (60–80%)

    - Medium risk: sub-Saharan Africa, the majority of Central and South America (20–60%)
    - Moderate risk: Caribbean Islands, northern and southern parts of Africa as well as eastern Europe (8–20%)
- Factors that have an influence on the risk of acquiring a gastrointestinal infection include:
    - the characteristics of the microbe (pathogenicity, infective dose etc.)
    - the characteristics of the host (genome, immune defence, acidity of the stomach etc.)
- Bacterial aetiology (50–80%)
    - The three most common: EAEC, EPEC, ETEC (see below)
    - Enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC)
    - Enteropathogenic *E. coli* (EPEC)
    - Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC)
    - Enterohaemorrhagic *E. coli* (EHEC)
    - Enteroinvasive *E. coli* (EIEC)
    - Campylobacter
    - Salmonella
    - Shigella
- Viral aetiology (5–25%)
    - Rotavirus
    - Norovirus
    - Adenovirus
    - Hepatitis A virus
- Parasitic aetiology (< 10%)
    - *Giardia lamblia*
    - *Dientamoeba fragilis*
    - *Cryptosporidium*
    - *Entamoeba histolytica*

- *Cyclospora*

- Compare with food poisoning : starts soon after eating with abdominal pain and vomiting, the clinical picture sometimes also includes diarrhoea; very quick recovery.
    - Causative agents
        - *Staphylococcus aureus*
        - *Clostridium perfringens*
        - *Bacillus cereus*

Clinical presentation

- Usually starts during the first week of travel.
- The average duration is 3–5 days; in 2–3% of cases disease duration exceeds 2 weeks, in 1–2% duration exceeds one month.
- Traveller's diarrhoea is in > 95% of cases a mild and self-limiting disease; < 1% of cases require hospitalisation.
- Symptoms
    - Abdominal pain in 35–75%
    - Nausea in 15–50%
    - Fever in 30%
    - Muscle pains in 25%
    - Invasive bacteria cause a disease that is often more severe than that caused by non-invasive bacteria (cf. salmonella septicaemia)
    - Protozoans are only rarely the cause of acute diarrhoea
        - *Cryptosporidium* may cause profuse watery diarrhoea that lasts for several weeks.
        - Amoebiasis is often characterised by bloody diarrhoea, and the symptoms may be severe.
    - Severe disease may result in dehydration and acidosis.
- Possible complications
    - Reactive arthritis (salmonella, shigella and campylobacter infections)
    - Guillain–Barré syndrome (campylobacter infection)

- Haemolytic-uraemic syndrome (EHEC infection)

Diagnosis

- The disease usually resolves spontaneously and no bacteriological diagnosis is needed. A stool specimen does not therefore need to be obtained from all patients.
- The routine investigation in many laboratories is bacterial stool culture.
    - Detects salmonella, shigella, campylobacter and yersinia; their sensitivities to antimicrobials are determined at the same time.
    - Results are generally obtainable within 2–5 days; the pathogen is identified only in about 15% of cases.
- Other investigations in an acute disease as per symptom picture
    - After a course of antimicrobials, *Clostridium difficile* culture and detection of toxins
    - In bloody diarrhoea, the stools should also be examined for EHEC.
    - In severe watery diarrhoea, a *Vibrio cholerae* culture may be indicated.
    - In acute amoebiasis, stained stool sample for the detection of amoebas
    - In prolonged watery diarrhoea with an abrupt onset, the stools should also be examined for *Cryptosporidium*; *Cryptosporidium*staining will also isolate *Cyclospora*.
    - The isolation of parasites is usually only indicated if diarrhoea persists (for example, giardia).
- Laboratories may offer a combined bacterial stool culture and nucleic acid test.
    - A fast quantitative PCR method; results on the following working day
    - Isolates the pathogen in almost 80% of cases
    - Usually tests for 10 pathogens: salmonella, shigella, campylobacter, yersinia, *Vibrio cholerae* as well as the 5 *E.coli* capable of causing diarrhoea: EAEC, ETEC, EPEC, EIEC and EHEC
    - A quantitative PCR (qPCR) assay cannot differentiate between shigella and EIEC bacteria.
    - This type of laboratory request test usually includes a conventional culture of the samples with salmonella, shigella, campylobacter, yersinia, *Vibrio cholerae* or EHEC; their sensitivity to antimicrobials is carried out at the same time.

- Serological methods (salmonella, campylobacter and yersinia antibodies) are not useful in the aetiological evaluation at the early stages of the disease.
- Acute diarrhoea in those employed in risk occupations as defined by national legislation (see below) must be investigated with stool cultures.
    - See national and local guidelines as to the type of notification that is required for the different diseases.

Treatment

- Basic treatment: rest and fluids
- Fluid replacement
    - In addition to the body's basic needs, fluids lost due to symptoms (diarrhoea, vomiting, fever, sweating) must be replaced, several litres a day in a hot climate.
    - Tea, bottled water, diluted juice, milk and if necessary Oral Rehydration Solution (ORS).
    - Of particular importance in young children and the elderly, in whom the disease may easily lead to dehydration
- Symptomatic medication
    - Loperamide
        - For no longer than a few days
        - Not for children under 12 years
        - Adult dose: initially 4 mg, and then 2 mg after each episode of diarrhoea; maximum daily dose is 16 mg
        - Should be started cautiously as may cause constipation even after a total dose of 6 mg.
        - Not for a patient with fever or bloody diarrhoea (possibility of invasive bacteria), may be harmful.
    - Probiotics
        - For example, *Lactobacillus GG* and *Saccharomyces boulardii*
        - So far, only very little evidence exists on their efficacy in the treatment of traveller's diarrhoea.
    - No charcoal tablets as they may, among other things, prevent the absorption of other medicines.

- Antimicrobials
    - Not for routine use
    - Shigella must always be treated as the infective dose is small, and it is easily transmissible.
    - Indicated in the following cases: high fever, obvious bloody diarrhoea (except in EHEC infection), the patient is unwell, severe clinical picture
    - Indicated if diarrhoea can be expected to worsen a pre-existing underlying disease (inflammatory bowel diseases, immunodeficiency, cardiac insufficiency, history of reactive arthritis etc.).
    - If possible, the results of stool investigations should be awaited.
    - Campylobacter infection is treated with azithromycin.
    - Empiric treatment
        - Usually ciprofloxacin 500 mg twice daily, treatment period 3–5 days (if an underlying disease is the indication for therapy, treatment period should be longer)
        - Where the disease was contracted in Southeast Asia, consideration should be given for using azithromycin 500 mg once daily, treatment period 3 days (campylobacter is common, resistance to ciprofloxacin is very common).
        - Pregnant women should be given ceftriaxone or a macrolide.
        - An infection that requires hospitalisation is treated with ceftriaxone.
    - Antimicrobials should be avoided in the treatment of mild disease – may do more harm than good.
    - Adverse effects: antibiotic diarrhoea, an increased risk of the colonisation of resistant intestinal microbes, the carrier status for resistant intestinal microbes may persist, a course of antimicrobials may upset the balance of intestinal microbes even for several years, risk of diarrhoea caused by *Clostridium difficile*overgrowth etc.

Follow-up

- Follow-up is necessary if the patient's occupation is associated with a higher than normal risk of disease spread or the occupation is such that the consequences of an infection would be more serious than usual.
    - Employees in the food industry, who handle foodstuffs destined for the general public with bare hands

    - Employees in water supply plants in contact with water destined for general distribution
    - Employees involved in the care of neonates either in nursing or childcare duties
- An employee in any of the above groups who develops gastroenteritis/diarrhoea must not return to his/her duties (regardless of the causative agent).
    - If a stool culture has isolated EHEC, salmonella or shigella, the employee must be kept away from work until a negative sample is obtained.
    - If no EHEC, salmonella or shigella is isolated, the employee may return to work after 2 days with no symptoms.
    - In campylobacteriosis, the employee may return to work as soon as the symptoms subside.
- Follow-up specimens are only necessary for individuals in risk groups, others are considered cured of diarrhoea at the end of symptoms.
- Communicable diseases that need to be reported to the authorities in most countries:
    - Cholera
    - Enterohaemorrhagic *E.coli* (EHEC) enteritis
    - Shigellosis
    - Systemic diseases that may be associated with diarrhoea
        - Hepatitis A
        - Paratyphoid
        - Typhoid
    - Diseases caused by salmonella, other than typhoid and paratyphoid, are usually only reported by the laboratory.
- See also article Food poisoning .

Prevention against traveller's diarrhoea

- The risk of contracting traveller's diarrhoea is more dependent on the level of hygiene in the destination country than on the behaviour of the traveller.
- Good hand and food hygiene is important.
- Hands must be washed with soap and/or disinfectant before touching food and eating and always after a visit to the lavatory.

- Anyone with diarrhoea should not handle shared foodstuffs.
- Safe foodstuffs
    - Bread and other grain products
    - Fresh fruit peeled by the person himself/herself
    - Freshly prepared fish and meat dishes and soups, cooked thoroughly and served hot
    - Boiled or otherwise cooked vegetables, served hot
    - Bottled drinks and water, preferable carbonated
- Disinfection of water that is not bottled (boiling and filtering)
- Foodstuffs to be avoided
    - Street food
    - Salads based on mayonnaise and foods containing egg
    - Insufficiently cooked meat, fish or other seafood, served cold or lukewarm
    - Cold meats
    - Fruit and vegetables that cannot be washed or peeled
    - Cold desserts
    - Unpackaged milk, cream, ice cream, butter, cream cheese
    - Tap water and ice cubes in soft drinks
- Antimicrobials
    - Prophylactic antimicrobials are not recommended.
    - Travellers in special groups may be given a course of antimicrobials to be used in case symptoms develop (for example, significant immunosuppression, severe cardiac insufficiency, history of reactive arthritis).
- Probiotics
    - Their prophylactic effect is very low (8%)

Vaccines in the prevention of traveller's diarrhoea

- No vaccine exists against common traveller’s diarrhoea.
- Oral cholera vaccine

    - Protects against cholera, which only rarely is the cause of common traveller's diarrhoea.
    - Cholera vaccine is recommended for those travelling to poor hygiene conditions in regions where cholera is endemic or epidemic (cf. refugee camps).
    - Will also give protection against some ETEC strains through a cross reaction; however, prophylaxis against common traveller's diarrhoea is not an official indication for the vaccine.
- Oral typhoid vaccine
    - According to immunological studies may offer, in addition to typhoid, partial protection against paratyphoid and the most common salmonella-induced diarrhoeal diseases; prophylaxis against common traveller's diarrhoea is not an official indication for the vaccine.
- Related resources
- Cochrane reviews
- Literature
- Previous authors:

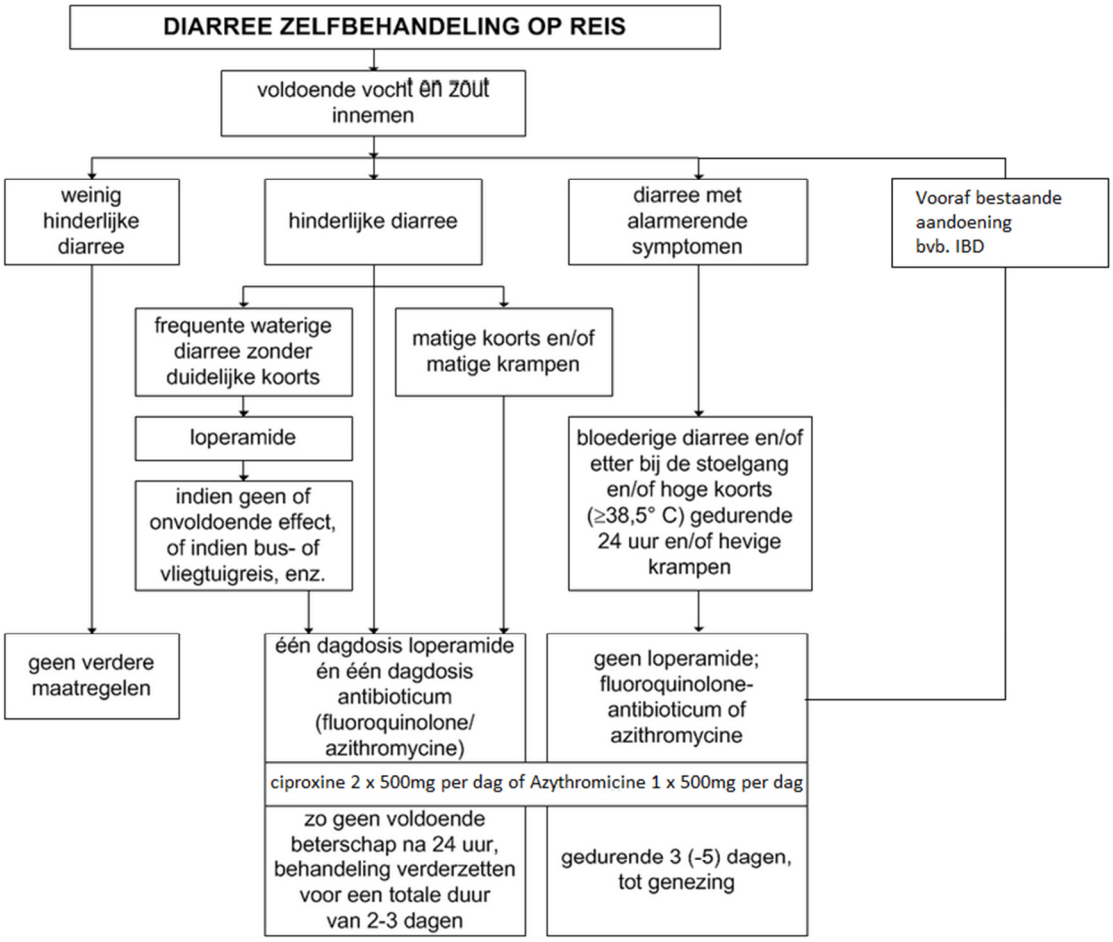
Tapio Pitkänen

Last reviewed as up-to-date 4.6.2014 • Latest change 4.6.2014

Article ID: ebm00043 (002.003)

© 2015 Duodecim Medical Publications Ltd

Bijlage 2: Stroomschema noodbehandeling reizigersdiarree



OPGELET:
Reizigers in Zuid-Oost Azië worden geadviseerd onmiddellijk te starten met Azithromycine 500mg ikv de hoge resistentie tov ciproxine in die regio

Bijlage 3: Feedback formulier

Feedback Richtlijnen: Reizigersprofylaxe, Malaria, Reizigersdiarree

Naam:

Geslacht: M / V

Leeftijd:

Adres Praktijk:

Situering praktijk: Stedelijk / landelijk Aantal huisartsen in praktijk: ……..

Aantal jaren werkervaring:

HAIO binnen praktijk: JA / NEE

Geeft u reisgeneeskundig advies? JA / NEE Hoe vaak? …….. maal per week/maand/jaar

Vragen in te vullen VOOR de presentatie:

Vraag 1: Welke vragen stel je aan een patiënt die op reis gaat?

Vraag 2: Welke advies geef je in verband met Malaria profylaxe? Geef je medicamenteuze profylaxe mee? Zoja welke medicatie?

Vraag 3: Geef je vaccinaties aan je patiënt? Zoja welke vaccins?

Vraag 4: Welke advies geef je in verband met reizigersdiarree? Geef je medicamenteuze profylaxe mee? Zoja welke medicatie?

Vragen in te vullen NA de presentatie:

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

1. De richtlijnen zijn nuttig binnen de eerste lijn?

1	2	3	4	5

Voor welke aspecten niet ?

2. De aanbevelingen zijn makkelijk toe te passen/haalbaar? (oa nodige expertise aanwezig)

1	2	3	4	5

Voor welke aspecten niet ?

3. Er zijn geen barrières om de aanbevelingen in de praktijk te implementeren (organisatorisch, financiëel, ..) ?

1	2	3	4	5

4. Wat zijn faciliterende factoren of randvoorwaarden voor implementatie?

Vrije opmerkingen – Wat kan er verbeterd worden aan deze LOK?

Schrijf hier uw verdere adviezen, verbeterpunten, etc.:

Bijlage 4: ITG vragenlijst

- Welk(e) land(en) bezoekt u?

- Wat is de datum van uw vertrek? ……../……../…….. en terugkeer? ……../……../……..
- Of hoe lang zal u in het buitenland verblijven? ..... dagen of .....weken of .....maanden of .....jaren
- Reist u alleen? **in groep?** in gezinsverband?

- Welk soort reis gaat u maken?
- Zakenreis - Tamiliebezoek - Toerisme - Avontuur - primitief overnachten
- wonen/werken/stage

- Speciale activiteiten? (duiken, hooggebergte, trekking)

- Ging u reeds eerder op reis?

- Zal u frequent reizen?

De gezondheidsrisico's op reis zijn sterk afhankelijk van het **land** van bestemming, de **duur** van het verblijf, de **manier** van reizen en de eigen **gezondheidstoestand**.
We kunnen spreken van vier manieren van reizen :

1. zakenreis of familiebezoek met hoog comfort en goede hygiëne
2. toeristische reis : goed georganiseerd, goed comfort, klassieke reisroutes
3. avontuurlijke reis : eventueel georganiseerde reis op onbetreden paden, low budget trekkers, "anders reizen", langdurige reizen door verschillende landen
   in de regel alle reizen die langer dan drie weken duren; **ook allochtonen die hun land van herkomst bezoeken.**
4. langdurig verblijf : bijvoorbeeld arbeidscontracten van 1 à 2 jaar

Afhankelijk van uw persoonlijke situatie zal de arts u advies geven.
Het is hiervoor belangrijk dat u volgende vragen eveneens beantwoordt.

Wanneer werd u voor het laatst gevaccineerd voor :

Gele koorts

- nooit - minder dan 10 jaar geleden - meer dan 10 jaar geleden

Tetanus

- nooit - minder dan 10 jaar geleden - meer dan 10 jaar geleden

- meer dan 20 jaar geleden

Difterie

- nooit - minder dan 10 jaar geleden - meer dan 10 jaar geleden

- meer dan 20 jaar geleden

Polio

- nooit - als kind volledig gevaccineerd

- vanaf de leeftijd van 16 jaar een rappel gekregen

Hepatitis A

- nooit -1 -2 (3) injecties gekregen / datum laatste injectie .....

Hepatitis B

- nooit -1 -2 -3 (4) injecties gekregen / datum laatste injectie …….

Buiktyfus

- nooit - minder dan 3 jaar geleden - meer dan 3 jaar geleden

Meningokokken ACWY

- nooit - minder dan 3 jaar geleden - meer dan 3 jaar geleden

Mazelen

- nooit - 1 - 2 injecties gekregen

- Hebt u vroeger geelzucht (hepatitis A) gehad ? ja/nee

- Hebt u vroeger mazelen gehad? ja/nee

- Is er risico voor syncope ("flauwvallen") bij inspuiting?

- Bent u **allergisch** voor bepaalde geneesmiddelen, vaccins of bepaalde componenten ervan, of voor eieren ? ja/nee
  (allergisch = veralgemeende netelroos, opzwellen van de mond of keel, ademhalingsproblemen)
  Welke geneesmiddelen / vaccins : ……

- Bent u **zwanger** ? ja/nee Neemt u de pil ? ja/nee Geeft u borstvoeding ? ja/nee

- Denkt u zwanger te worden binnen de 3 maanden na de reis ? ja/nee

- Neemt u **geneesmiddelen** langs de mond ? zo ja, welke

- Om de maagzuurproductie te onderdrukken?

- Voor het hart ? luchtwegen ? bloedverdunners ?

- Tegen vallende ziekte (epilepsie) ? depressie ? kalmeer- of slaapmiddelen ?

- Tegen psoriasis, eczeem ? reuma ?

- Cortisone ? andere immuunonderdrukkende medicatie ?

- Hebt u één of andere chronische of ernstige ziekte ? hebt u geen milt meer ? thymusprobleem?

- Hebt u een transplantatie ondergaan ? hebt u HIV-besmetting ?

- Lijdt u aan depressie, angstaanvallen of andere ernstige psychische problemen?

- Neemt u (frequent) genotsmiddelen zoals alcohol ? drugs ?

Bijlage 5: Lijst met afkortingen

- GIN: Guidelines International Network
- NICE: National Institute for Health and care Excellence
- BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
- Riziv: Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
- FOD: Federale Overheidsdienst
- KCE: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
- HGR-CSS: Hoge Gezondheidsraad
- EBM: Evidence Based Medicine
- MESH: Medical Subject Headings
- Pipoh: patient population, intervention(s) of interest, professionals targeted by the guideline, outcomes and endpoints to be taken into consideration, healthcare setting and context
- CDC: Centers for Disease Control and Prevention
- AAFP: American Academy of Family Physicians
- WHO: World Health Organisation
- ITG: Instituut voor Tropische Geneeskunde
- AGREE: Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
- LOK: lokale kwaliteitsgroep